

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELERDE YAPILAN 75 GR GLUKOZ TOLERANS
TESTİNİN MATERNAL PLAZMA OKSİDATİF STATUSA
ETKİSİ

Dr. Gamze BALAHOROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

ZONGULDAK
2019

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELERDE YAPILAN 75 GR GLUKOZ TOLERANS
TESTİNİN MATERNAL PLAZMA OKSİDATİF STATUSA
ETKİSİ

Dr. Gamze BALAHOROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

ZONGULDAK
2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

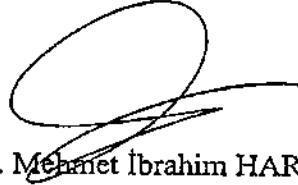
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Gebelerde Yapılan 75 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Plazma Oksidatif
Statusa Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Gamze BALAHOROĞLU

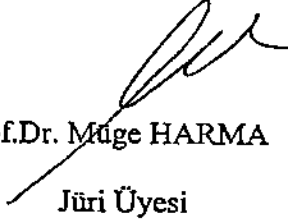
Tez Savunma Tarihi: 08/03/2019

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA



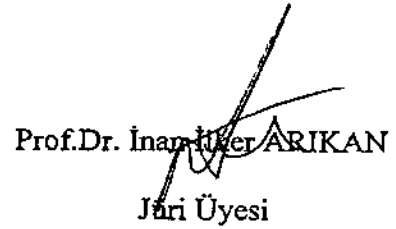
Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA

Jüri Başkanı



Prof.Dr. Müge HARMA

Jüri Üyesi



Prof.Dr. İnanç İker ARIKAN

Jüri Üyesi

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, kendisine asistanlık yapma onurunu bizlere sunan, disiplini öğreten, tez hazırlık sürecinde sabırla ve özveriyle desteğini esirgemeyen, mesleki hayatım boyunca kendisini her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA'ya; her konuda bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, anne şefkatini bizden hiçbir zaman esirgemeyen, hekimliğin bilgi ve sevgiyle yapılması gereken bir sanat olduğunu bizlere öğreten, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Müge HARMA'ya; uzmanlık eğitimim süresince cerrahi bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan, hekimlik mesleği dışında insan olma anlamında da bize ilham veren değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'e; hasta-doktor ilişkisi ile örnek aldığım, cerrahi gelişimim açısından bana her zaman destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Aykut BARUT'a; obstetrik ve jinekolojik ultrasonografi konusunda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. İnan İlker ARIKAN'a; eğitimim süresince desteğini her zaman gördüğüm, ameliyatlarda bilgi ve tecrübeleriyle destek olan, bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, iş ahlakını örnek almaya çalıştığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL'e ve klinikte yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Adile Yeşim AKDEMİR'e; biyokimyasal verilerin çalışılmasını sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Murat CAN'a,

Birlikte özveriyle çalıştığım, uykusuz nöbet gecelerinde kardeşliklerini benden esirgemeyen her biri birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma, ekip içinde çalışmamızı uyumlu hale getiren hemşire ve diğer servis çalışanlarımıza,

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen kıymetli aileme, uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreci benimle paylaşan, yoğun çalışma şartlarıma rağmen her türlü fedakârlığı gösterip sabrı ve anlayışı ile desteğini esirgemeyen, hayatımı paylaşmaktan gurur duyduğum sevgili eşim Ahmet BALAHOROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze BALAHOROĞLU

Zonguldak, 2019

ÖZET

Gamze BALAHOROĞLU, Gebelerde Yapılan 75 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Plazma Oksidatif Statusa Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Giriş-Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte farkedilen çeşitli derecedeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. En önemli özelliği gebelikten sonra kendiliğinden ortadan kalkmasıdır. GDM'nin taranması, tanısının konulması; gebelik sırasında ve sonrasında maternal kötü etkilerinin önlenmesi için önemlidir. GDM tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24.-28. haftaları arasında, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Diyabette oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Biz çalışmamızda OGTT sırasında oluşturulan akut hipergliseminin oksidatif statusa etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 1 Haziran 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılmıştır. 24-28. gestasyonel haftalardaki 75 gr OGTT yapılan 50 gebenin test sırasında alınan kan plazmalarında ve aynı gebelerin aynı gün açlık kan plazmalarındaki Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) seviyeleri ölçüldü. Bu değerler yardımıyla Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Oral glukoz yükleme sonrası oluşan TAS, TOS ve OSİ seviyeleri ile aynı hastaların bakılan açlık TAS, TOS ve OSİ seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: 75 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSİ değişimi anlamlı bulunmamıştır. Bu test sırasında oluşturulan hipergliseminin akut oksidatif stresi arttırmadığı saptanmıştır. Ayrıca GDM saptanan gebelerde de test sırasında oksidatif stres oluşmadığı saptanmıştır.

Tartışma: Bizim çalışmamız gebelikteki 75 gr OGTT sırasında akut gelişen oksidatif stresin araştırılması açısından özgün bir çalışmadır. Önceki çalışmalar daha çok kronik hipergliseminin kan ve doku üzerine oksidatif stres etkisi üzerineyken, çalışmamızda gebelerde akut hipergliseminin oksidatif stres üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamızda GDM tanısı konulan gebelerde de glukoz yüklemesi ile beraber oksidatif stres artışı saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamıza göre; 75 gr OGTT sırasında gebeye verilen glukozun, akut olarak anlamlı bir oksidatif stres oluşturmadığını, GDM tanısı alan ve almayan gebeleri akut oksidatif stres gelişimi açısından karşılaştırdığımızda, akut hipergliseminin TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı fark tespit edilmediğini saptamış bulunmaktayız. Bu bulgular daha fazla hasta içeren çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), 75 Gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), Oksidatif Stres, Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

ABSTRACT

Gamze BALAHOROGLU, The Effect of 75 g Glucose Tolerance Test on Maternal Oxidative Status in Pregnancy. Zonguldak Bülent Ecevit Univesity Faculty Of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2019

Background: Gestational diyabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate intolerance of variable severity, which is first noticed in pregnancy or started during pregnancy. The most important feature is the spontaneous disappearance after pregnancy. Screening and diagnosis of GDM; it is important to prevent maternal adverse effects during and after pregnancy. For the diagnosis of GDM, all pregnant women were taken around 24th to 28th gestational weeks, 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) should be performed. It has been suggested that oxidative stress formation in diyabetes may be due to hyperglycemia. In our study, we investigated the effect of acute hyperglycemia on the oxidative status during OGTT.

Methods: Our study was performed between June 1, 2018 and December 31, 2018 in Zonguldak Bülent Ecevit University Health Practice and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic. Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) levels in blood plazma, was measured of 50 pregnant women who underwent 75 g OGTT around 24th to 28th gestational weeks. Oxidative stress index (OSI) was calculated with the help of these values. TAS, TOS and OSI levels after oral glucose loading were compared to the fasting TAS, TOS and OSI levels of the same patients.

Results: TAS, TOS and OSI changes during 75 g OGTT were not significant. It was determined that hyperglycemia during this test did not increase oxidative stress significantly. In addition, it was determined that there was no oxidative stress during this test in pregnant women with GDM.

Discussion: Our study is an original study in terms of the oxidative stress station with 75 gr OGTT during pregnancy. While previous studies mostly focused on the effect of oxidative stress on blood and tissue in chronic hyperglycemia, we investigated the effect of acute hyperglycemia on acute oxidative stress in pregnant women. In our study, there was no increase in oxidative stress after glucose loading in pregnant women diagnosed with GDM.

Conclusion: In our study, we found that glucose given to pregnant women during 75 g OGTT did not create any acute oxidative stress. In comparison with the development of acute oxidative stress, we found that acute hyperglycemia was not significantly create any change at the levels of TAS and TOS. However, more studies should be supported.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus (GDM), 75 g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), Oxidative Stress, Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS), Oxidative Stress Index (OSI)



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	3
2.1.1. Patofizyoloji	3
2.1.2. Prevalans	4
2.1.3. Fetal Ve Maternal Etkileri	5
2.1.3.1. Maternal Komplikasyonlar	5
2.1.3.2. Gestasyonel Komplikasyonlar	6
2.1.3.3. Fetal Komplikasyonlar	8
2.1.3.4. Yenidoğan Komplikasyonları	10
2.1.4. Risk Faktörleri	12
2.1.5. Tarama ve Tanı	13
2.1.6. Tedavi	21
2.1.7. Gebelikte Diyabetin Patofizyolojisi ve Oksidatif Stres	24
2.2. Oksidatif Stres	25
2.2.1. Serbest Radikaller	25
2.2.2. Hiperglisemi Aracılı Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) üretimi	26
2.2.3. Lipid Peroksidasyonu	27
2.2.3.1. Başlangıç	27
2.2.3.2. İlerleme	27
2.2.3.3. Sonlanma	28
2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemi	29
2.2.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	30

2.2.4.2. Katalaz (CAT).....	31
2.2.4.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	32
2.2.4.4. E vitamini	33
2.2.4.5. Total Antioksidan Kapasite (TAC)	35
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Çalışma Popülasyonu	36
3.2. Örnek Toplama Ve Laboratuvar Analizi.....	36
3.2.1. Total Oksidan Status (TOS) Ölçümü.....	36
3.2.2. Total Antioksidan Status (TAS) Ölçümü.....	37
3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	37
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKÇA	53
8. EKLER.....	68
Ek 1: Etik Kurul Kararı	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	: 2,2'-Azino-Bis3-Etilbenzotiazolin-6-Sulfonik Asid
ACHOIS	: Avustralya Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntolerans çalışması
ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği
AU	: Arbitrary Unit
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
CAT	: Katalaz
C/S	: Sezaryen
Cu⁺²	: Bakır
DM	: Diyabetes Mellitus
EC-SOD	: Hücre dışı süperoksid dismutaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HAPO	: Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar Çalışması
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
L/S	: Lesitin/Sfingomyelin
L[·]	: Lipid Radikali
LO₂[·]	: Lipid Peroksit Radikalleri
MDA	: Malondialdehit
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
OH[·]	: Hidroksil Radikali
O₂^{-·}	: Süperoksit Radikali
PG	: Plazma Glukoz
PGDM	: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAC	: Total Antioksidant Kapasite

TAS	: Total Antioksidant Status
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF-α	: Tumor Nekroz Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidan Status
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn⁺²	: Çinko



ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Serbest radikal hasarı sonucu MDA'nın oluşumu	29
Şekil 2. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.....	33
Şekil 3. Tokoferolün kimyasal yapısı.....	34



TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. GDM’i saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi..	14
Tablo 2. Dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri	16
Tablo 3. 75 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler	17
Tablo 4. 100 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler	18
Tablo 5. OGTT önkoşulları.....	18
Tablo 6. Aşikar tip 2 DM tanı kriterleri	19
Tablo 7. GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri	20
Tablo 8. Antioksidanların hücrel yerleşimine göre sınıflandırılması	30
Tablo 9. Verilere ilişkin normallik dağılımı sonuçları.....	38
Tablo 10. Çalışmaya katılan gebelerin demografik verileri.....	39
Tablo 11. Araştırma katılan gebelerin kan glukozu, TAS, TOS ve OSI tanımlayıcı istatistikleri	39
Tablo 12. 75 gr OGTT sonucu oluşan TAS, TOS ve OSI değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 13. GDM tanısı alan ve almayan gebelerin OSI değerlerinin karşılaştırılması.....	42

1.GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerde görülme sıklığı %3 ila %25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). GDM'de gebelik öncesinde tanı almış diyabet öyküsü yoktur (2). GDM'li gebelikler maternal ve fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir.

GDM'nin hem anne hem de fetus üzerine kısa ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olması nedeniyle, özellikle yüksek riskli popülasyonun belirlenmesi ve önleyici yaklaşımların geliştirilebilmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bazı metodolojik sıkıntılara rağmen GDM için net olarak belirlenmiş bazı risk faktörleri vardır. Bunlar ileri anne yaşı, artmış vücut ağırlığı, doğum sayısı, ailede tip 2 diyabet öyküsü ve daha önce makrozomik doğum öyküsü olmasıdır (3).

GDM; polihidramniyoz, intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal makrozomi ve buna bağlı olarak oluşabilecek travmatik vajinal doğum, yeni doğanda hipoglisemi, yetersiz emme, maternal hiperglisemi gibi morbiditelere ve mortaliteye neden olabilmektedir. GDM'si olan gebelerin tedavisi ile hem maternal, hem de fetal komplikasyonları belirgin olarak azaltmak mümkündür. GDM ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, tedavi ile perinatal mortalite, omuz distozisi ve doğum travmasının azaldığı saptanmıştır (4). Son yıllarda gebelerin izlenmesindeki ilerlemeler, diyabetik annelerin tespiti, bebeklerinin mortalite ve morbiditesindeki azalmaya neden olmuştur. Karbonhidrat toleransında hafif bir bozulma dahi perinatal mortalitede artışa yol açabilir (4).

Günümüzde GDM taraması ile ilgili gerekli görüş birliği sağlanamamıştır. Birçok kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir.

GDM taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif taramada risk grubundaki gebeler taranmaktadır.

Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilir. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr oral glukoz tarama testi, sonra gerekirse 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

Bildiğimiz gibi diyabetes mellitusun (DM) fizyopatolojisinde ve komplikasyonlarında oksidatif stresin de rolü vardır (5,6). Diyabette gözlenen oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (7,8). Oksidatif stres organizmada zararlı serbest radikallerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Toksik düzeydeki serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara sebebiyet vermektedir. Bunun yanında, organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (9,10). GDM’de görülen düşük insülin duyarlılığı ve yüksek glukoz düzeylerinin oksidatif stresin nedeni olabileceği ve serbest radikal üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir (11).

Bu çalışmada 75 gr glukoz tolerans testi sırasında oluşturulan akut hipergliseminin, oksidatif statusa akut etkisinin var olup olmadığı araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (12,13).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğerleri; ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelikle ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten, ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, ‘‘GDM’’ terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; ‘‘aşıkâr diyabet’’ ya da ‘‘gebelikte diyabetes mellitus’’ terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (14-16).

2.1.1. Patofizyoloji

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, human plasental laktojen (HPL), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki %60’lık düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM’ye yol açar. GDM ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir (17,18). GDM’nin fizyopatolojisinde eskiden gebelikte seviyeleri

artan HPL, plasental büyüme hormonu (PGH), kortizol, progesteron ve prolaktin gibi hormonlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu tutulurken, günümüzde yeni çalışmalar daha çok tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), leptin, adiponektin, rezistin gibi adipositokinler üzerinde durmaktadır (19). Bu hormonlar ve sitokinler insülin reseptörlerini etkileyerek insülin rezistansına yol açmakta; böylece insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak gebelikte diyabete neden olmaktadır. Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir (20).

2.1.2. Prevalans

Artmış obezite ve sedanter yaşam tarzı ile reproduktif yaş grubundaki kadınlarda diyabet prevalansı tüm dünyada artmaktadır. GDM prevalansı farklı tarama ve tanı kriterlerine, ırk ya da etnik kökene, popülasyonun yaş ortalaması, vücut kompozisyonu ve DM prevalansına bağlı olarak değişmektedir. GDM prevalansı bazı etnik gruplarda (Latin Amerikalı, Afrikan Amerikan, yerli Amerikalı, Asyalı ve Pasifik İzlandalı) artmıştır (21). Birleşik Devletler’ de kullanılan güncel test ile GDM prevalansının %6-7 arasında olduğu ve yıllık 4 milyondan fazla doğumun yaklaşık 240.000’inin GDM’den etkilendiği tahmin edilmektedir (22). Türkiye’de ise GDM ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalans %1,2 ile %8,0 arasında değişmektedir (23, 24). 1990 ve 2000’li yılların başlarında farklı popülasyonlarda yapılan çok sayıda çalışma GDM prevalansında artış olduğunu göstermiştir. GDM’de gözlenen bu artış genel olarak ileri maternal yaş, diyabetik aile öyküsü, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), değişen ırk ve etnik köken gibi GDM için kesin olarak bilinen risk faktörlerindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Son 20 yılda tüm bu risk faktörleri GDM prevalansını artırıcı yönde değişmiştir (22). 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (14, 25).

2.1.3. Fetal Ve Maternal Etkileri

GDM'de tarama ve tanı testlerinin amacı, erken tanı koyarak kan şekerlerindeki olabilecek yükselmelerin anne ve bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. GDM'de gelişebilecek maternal ve fetal morbiditeler sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (26). GDM'de perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz (PG) seviyesidir (27). PG seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok mortalite ve morbidite oranları azalmaktadır. 2008 Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışması verilerine göre GDM'de gelişen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen PG düzeyleri ve HbA1c değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (28,29).

2.1.3.1. Maternal Komplikasyonlar

1) Akut Metabolik Komplikasyonlar

a) Hipoglisemi: Bu komplikasyon insülinle tedavi edilen GDM' lilerde sık görülen bir problemdir. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemezise bağlı kalori alımındaki azalma hipoglisemi riskini arttırabilmektedir (30).

b) Hiperglisemi: Gebelik, açlığı hızlandırmakta ve ketogenezi arttırmaktadır. Bu yüzden diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glukoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha hızlı gelişebilmektedir. Diyabetli bir gebede kan şekeri 200 mg/dl üzerinde ve idrarda ketonüri varsa hasta hospitalize edilmeli, kan gazı, glukoz, keton ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Ayrıca diyabetik ketoasidozda fetal kayıp yaklaşık %20 olduğundan fetal iyilik hali sık aralıklarla takip edilmelidir (30).

2) Kronik Komplikasyonlar

Retinopati: Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülürken, proliferatif evrede ise neovaskülarizasyon ve iskemi tipiktir. Mekanizması tam

anlaşılmamış olsa da gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştırıcı bir durumdur (30). Pregestasyonel diyabeti (PGDM) olan kadınlarda gebelik öncesi ve gebeliğin ilk trimesterinde göz muayenesi yapılmalıdır (30). Eğer gebelikten önce retinopati saptanmışsa, uzun süredir diyabetikse ve hipertansiyon gibi ek vasküler hastalığı varsa gebelik boyunca yakından takip edilmelidir. Günümüzde lazer-fotokoagülasyonla etkin bir şekilde tedavi edilebildiğinden ve doğumdan sonra büyük oranda gerilediğinden, diyabetik retinopati nedeniyle gebeliğin sonlandırılması genellikle önerilmemektedir (31, 32).

Nefropati: DM, son evre böbrek yetmezliğinin ana nedenidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %20-40' ında nefropati gelişir. Temelde kapiller harabiyetle ortaya çıkan glomerüloskleroz vardır (28). Nefropati mikroalbuminüri ile başlamaktadır. 30-300 mg/gün arasındaki proteinüri mikroalbuminüri, 300mg/gün ve üzerinde proteinüri ise nefropati olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbuminüri, nefropati ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur. PGDM olan gebelerde nefropati, gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. Bu gebelerde preeklampsi ve preterm doğum riski anlamlı şekilde artmıştır. Gebelikte nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski %60'a kadar çıkmaktadır (30). Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkilerine karşılık, gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (33).

Nöropati: Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetin süresi ile nöropati riski artmaktadır. Nadiren de olsa bazı gebelerde diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilmektedir. Diğer bir form olan diyabetik gastropati gebelikte bulantı, kusma, beslenme bozuklukları ve glisemik kontrolün güçleşmesine neden olmaktadır (30).

2.1.3.2. Gestasyonel Komplikasyonlar

Preeklampsi: Gebelikle şiddetlenen ve gebeliğin uyardığı hipertansiyon, diyabetik gebeliklerde preterm doğumun en sık nedenidir (34). Diyabeti olan gebelerde kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve özellikle preeklampsi insidansı önemli

ölçüde artmaktadır. Aşikâr diyabetli kadınlarda üç ya da dört kat daha sık preeklampsi geliştiği, hatta kronik hipertansiyonu olan diyabetiklerde 12 kat daha sık preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (34). GDM tanısı 24. gebelik haftasından önce konmuşsa, preeklampsi sıklığının normal glukoz toleransı olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (35).

Polihidramnios: Diyabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amniyotik sıvı oluşmaktadır. 2000 ml üzerindeki değerler polihidramnios olarak tanımlanmaktadır. DM olan gebelerde %10-20 oranında polihidramnios görülmektedir. Diyabet tanısı almamış gebelerle karşılaştırıldığında, diyabeti olan gebelerde polihidramnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür. Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte maternal hiperglisemiye sekonder olarak fetal hipergliseminin fetal poliüriye neden olması ve amniyotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36). Polihidramnios preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması ve ablasyo plasenta riskini arttırmaktadır (30).

Üriner Enfeksiyonlar: GDM olan hastalarda üriner sistem enfeksiyonları diğer bir sık karşılaşılan sorundur. Sağlıklı gebeliklerde de olabilen glukozürinin GDM’de daha da artması ve idrar retansiyonu olması bakteri kolonizasyonu için uygun besi yeri sağlayacağından asemptomatik de olsa bakteriüri saptanan bütün GDM tanılı hastalar tedavi edilmelidir (37). Diyabetik gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri saptanmakta ve bunların dörtte birinde pyelonefrit gelişmektedir (30).

Preterm Doğum: Günümüzde DM olan gebeliklerde preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı olarak neonatal morbidite ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Bazen diyabete bağlı gelişen komplikasyonlarda gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. 1998 ve 2002 yılları arasında yapılan PGDM’li kadınlarda gebelik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada preterm doğum insidansı %28 olarak bulunmuş, normal populasyonla karşılaştırıldığında PGDM’i olan gebelerde preterm eylem riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir (38). Preterm eylemde tokoliz amacıyla kullanılan beta mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olabileceği için, diyabetik gebelerde tokoliz amacıyla magnezyum sülfat veya

kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir. Ayrıca akciğer matürasyonu için steroid tedavisinin gerekli olduğu durumlarda kan şekeri takibi daha sık yapılmalıdır (30).

2.1.3.3. Fetal Komplikasyonlar

İnsülinin 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles Best tarafından keşfinden sonra diyabetik kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır (28). İyi glisemik kontrol ile konjenital malformasyon ve perinatal mortalite oranı azalmaktadır (39,40). Bütün bu gelişmelere karşın diyabetik gebelerdeki perinatal mortalite oranları, halen, diyabetik olmayanların yaklaşık iki katıdır (30).

Abortus: Diyabetik, özellikle prekonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersiz olan gebelerde spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Persiste postprandiyal glukoz düzeyi >120 mg/dl olan veya $HbA1c > \%12$ kadınlarda abortus riski artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemik kontrolle abortus riski normal popülasyondaki oranlara düşürülebilmektedir (30).

Konjenital Anomaliler: Genel popülasyonda %1-2 sıklıkta görülen konjenital anomaliler, PGDM'i olan kadınlarda 4-8 kat daha fazladır ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (41). Birinci trimesterde $HbA1c$ düzeyi yüksek olarak saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır (42). Her sistemde anomaliler görülebilse de diyabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak, kas-iskelet ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen ama diyabete özgü bir anomalidir, diyabetli anne bebeklerinde situs inversus da diğer anomalilere göre daha sık görülür (43, 44). Gebeliğin 3.-6. haftaları embriyonun teratojenlere en duyarlı olduğu haftalardır. Eğer bu dönemde uygun glisemik kontrol sağlanırsa anomali oranları genel popülasyon seviyesine ineabilmektedir. Gebe kalmayı düşünen diyabetik kadınlar bu konuda özellikle bilgilendirilmelidir (45).

Makrozomi ve LGA: GDM'nin komplikasyonları arasında en çok üzerinde durulan makrozomidir (46). Makrozominin genel kabul görmüş tanımı bebeğin doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olmasıdır (47). Yapılan çalışmalarda GDM'de makrozomi insidansı %16–29 olarak bildirilmekteyken, GDM olmayanlarda bu oran %10'dur (48). Makrozomi gelişimindeki ana sebep maternal hiperglisemi neticesinde gelişen fetal hiperinsülinemidir. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. İnsülin bağımlı olmayan beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez (49). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, haftasına göre büyük (LGA) bebeklerden farklı olarak, iskelet sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi antropometrisi (50); omuz distosisi ve beraberinde brakial pleksus yaralanması, klavikula kırığı, operatif doğum ve neonatal hipoglisemi riskini arttırır. Önceden iri bebek doğurmuş olmak, obezite, multiparite, gün aşımı, OGTT 'de tek değer pozitifliği de makrozomi ile ilişkilidir (51). Makrozominin ortaya çıkarttığı asıl problemler sezaryen ya da enstrümental doğum oranlarını arttırması, brakial pleksus zedelenmesi ya da klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve neonatal hipoglisemiye yol açabilmesidir. Yapılan bir çalışmada GDM'si olan annelerde sezaryen oranını %30, kontrol grubunda ise %20 olarak bulunmuştur (47). Bu çalışmada GDM'si olan anneler gebelikte tedavi almışlar ve bebeklerin doğum ağırlıkları normal değerlendirilmiştir (47). Brakial pleksus zedelenmesi riskinin, artmış doğum ağırlığı, enstrümental vajinal doğum ve glukoz intoleransı varlığında arttığı gösterilmiştir. Brakial plexus zedelenmesi sonucu hastaların %5-22'sinde kalıcı sekel bırakmaktadır (52).

Fetal Gelişme Kısıtlılığı: Daha çok PGDM'de görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak gelişir (45).

Açıklanamayan Fetal Ölüm: Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar göreceli olarak aşikâr diyabet ile komplike olmuş gebeliklere özgü bir durumdur ancak GDM'de özellikle gebeliğin 32 haftasından sonra açlık hiperglisemisinin görülmesi artmış fetal ölüm riski ile ilişkilidir. Bu bebekler genellikle gebelik yaşına göre büyüktürler ve fetal

ölüm 35. gebelik haftasından sonra, sıklıkla doğum eyleminden önce, gerçekleşmektedir. İntrauterin ölüm insidansı %1 civarındadır. Optimum glisemik kontrol ve yakın izlem ile bu duruma daha nadir rastlamak mümkündür (30).

Doğum Yaralanmaları: Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum travmalarına diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0,3 ila %0,5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetik gebelerde 2-4 kat daha fazladır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 gr üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diyabet mevcutsa 4000 gr üzerindeki her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (30).

2.1.3.4. Yenidoğan Komplikasyonları

Modern maternal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen diyabetik annelerdeki glukoz metabolizmasındaki anormallikler bir takım neonatal sorunların daha sık görülmesine neden olmaktadır.

Respiratuar Distres Sendromu: Günümüzde insidansı %31' den %3' e düşmüş olmasına rağmen diyabetik anne bebeklerinde 5-6 kat daha sık görülmektedir. Normal ve diyabetik gebelerin amniyotik sıvıda pulmoner fosfolipid düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik gebelerde 38 hafta 5 günden önce akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamayacağı gösterilmiş; akciğer matürasyonundaki gecikmeye hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu düşünülmüştür. İnsülin, glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde etkilemektedir. Fetal akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının sensitivitesi diyabetik gebelerde düşük olduğundan L/S oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini daha güvenilir bir testtir (53).

Hipoglisemi: Diyabetik anne bebeklerinin %25-40 kadarında, yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Gebelik boyunca kötü maternal glisemi kontrolü ve özellikle doğum sırasında maternal glukoz düzeylerinin yüksek olması, neonatal hipoglisemi riskini arttırmaktadır. Kronik maternal hipergliseminin neden olduğu fetal pankreasın beta hücre hiperplazisi ve buna bağlı gelişen fetal hiperinsülinemi nedeniyle doğumdan sonra transplental glukoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Uzamış hipoglisemi konvülsiyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için bu bebekler yakın takip edilmelidir (30).

Polisitemi: Hematokritin %65' ten yüksek olması olarak tanımlanmakta, diyabetik anne bebeklerinin %10-40' ında görülmektedir. Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda artan eritropoetin salgısının polisitemiye yol açtığı düşünülmektedir. Diğer bir görüş olarak, hipergliseminin erken eritrosit destrüksiyonuna yol açması suçlanmaktadır. Diyabetik gebelerde polisitemiye bağlı renal ven trombozu bildirilmiştir (30).

Hiperbilirubinemi: Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %25' inde, normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülmektedir. Hiperbilirubinemi artmış preterm doğum oranları ve hemolizle birlikte görülen polisitemi nedeniyle daha sık görülmektedir. Genellikle hafif-orta derecede olup hidrasyon ve fototerapi ile tedavi edilmektedir (30).

Hipokalsemi: Term bebeklerde serum kalsiyum düzeyinin 8 mg/dl'nin altında olmasıdır. Hipokalsemi diyabetik anne bebeklerinde görülen önemli metabolik bozukluklardan biridir. Maternal glisemi kontrolü iyi olan gebeliklerde hipokalsemiye bağlı irritabilite ve tetani daha az sıklıkta görülmektedir (30). Hipokalsemiye genellikle hipomagnezemi de eşlik eder (54).

Hipertrofik Kardiyomyopati: Nadiren konjestif kalp yetmezliğine ilerleyebilen bu durum özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetik gebelerin makrozomik bebeklerinde görülmektedir. Genellikle benign bir durum olup doğumdan sonra altı ay

içinde kaybolmaktadır. Yüksek fetal insülin seviyelerinin miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı, septal hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir (54).

GDM, olumsuz maternal ve fetal etkilerinin yanı sıra gebelikten sonra hastanın ilerleyen yaşamında tip 2 DM risk artışına sebep olmaktadır. GDM tanısı alan kadınların bir kısmında glukoz intoleransı, doğum sonrası normale dönerken, yaklaşık %60'ında, neredeyse 5-10 yıl içinde tip 2 DM gelişmektedir (55). Bu durumda ACOG'un tavsiyesi, GDM'si olan hastalara postpartum 6 ve 12. haftalarda plazma açlık glukozu bakılması veya 75 gr OGTT yapılmasıdır (56). Postpartum süreçte testin yapılma sıklığı netliğe kavuşmamıştır, bu konuda ADA'nın önerisi GDM tanısı almış ve postpartum normal sonuca sahip olan hastalarda en azından 3 yılda bir 75 gr OGTT yapılmasıdır (57).

Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörobilişsel kapasite riskinde artış görülmüştür (58- 60). Son bulgular, GDM'nin kardiyometabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-enflamatuar süreçler ve insülin direncinde yer alan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğunu göstermektedir (61, 62). 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 etkileşimi açıklayabilmektedir (63).

2.1.4. Risk Faktörleri

GDM için risk faktörlerinin bilinmesi hastalığın gelişimi için önlemlerin alınması, hastalığın tanısının erken dönemde konması ve tedaviye başlanması, gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. En iyi bilinen risk faktörleri; ileri anne yaşı, obezite ve artmış doğum sayısı, ailede tip 2 DM öyküsü, makrozomik bebek öyküsü olmasıdır. Bunun yanı sıra gebelikte alınan ve gebelik öncesi kilo, VKİ ≥ 27 kg/m² olması, maternal doğum ağırlığı, kısa maternal boy, polikistik over sendromu, doymuş yağların fazla oranda alınması, GDM öyküsü, önceki gebeliklerde konjenital malformasyonlu bebek öyküsü, erken preterm doğum

ve ölü doğum öyküsü, gebelik sırasında yüksek tansiyon, çoğul gebelik, sigara ve alkol kullanımını da GDM için risk faktörü olarak sayılabilmektedir (3, 64-66).

Risk faktörleri arasında en önemli değiştirilebilir risk faktörü artmış adipoz dokudur. Bir meta analizde normal kiloya sahip kadınlarla kıyaslandığında GDM için artmış kilolu kadınlarda 2 kat, obez kadınlarda 3 kat ve ciddi obez kadınlarda 6 kat risk artışı bulunmuştur (67). Ayrıca gebelik öncesinde aşırı kilo almış olmak da GDM riskini arttırmaktadır. Gebelik öncesi dönemde kısa süre içinde 10 kg veya daha fazla kilo alan kadınlarda obezite oranlarını düşürmenin GDM riskini azaltmaya yardımcı olacağı bazı yayınlarda gösterilmiştir (68). GDM öyküsü olan kadınlarda ve onların çocuklarında uygun takip, yaşam tarzı değişiklikleriyle tip 2 DM gelişimi geciktirilebilmekte ya da önlenebilmektedir (69).

GDM tanısı almış gebelerin ancak yarısında bu risk faktörlerinden biri bulunmaktadır. Bu nedenle hiç bir şikayeti olmasa dahi tüm gebeler 24-28. gebelik haftalarında GDM için tarama testine tabi tutulurlar (70-72).

2.1.5. Tarama ve Tanı

GDM terimi, gebelik sırasında geçici olarak bozulmuş glukoz toleransının yanısıra, gebelikten önce var olan fakat tanı almamış aşikâr diyabet ve glukoz intoleransını da kapsamaktadır. Kan şekeri yüksekliği 24. gebelik haftasından önce saptanan GDM'nin gebelik sonuçları, aşikâr diyabetli gebeliklerin sonuçlarına benzemektedir. Dolayısıyla gebeliğin erken döneminde GDM tanısı alan gebeler, kötü gebelik sonuçları açısından geç dönemde tanı alanlardan daha yüksek riske sahiptirler (73).

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Tarama testlerinin tanı testlerinden farkı basit ve kolay biçimde sadece yüksek riskli grubu tespit etmeyi sağlamasıdır.

GDM gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olmasına rağmen evrensel olarak kabul görmüş bir tarama yöntemi ve tanı kriterleri bulunmamaktadır. Geçmişte GDM taraması, önceki gebelik sonuçları ve ailevi tip 2 DM öyküsüne dayanan, hastanın tıbbi özgeçmiş bilgisine göre yapılmaktaydı. 50-gr, 1 saatlik oral glukoz yükleme testi ilk kez 1973 yılında, O'Sullivan ve Mahan tarafından önerilmiştir (21).

Bu test Birleşik Devletler’de obstetri gruplarının %95’i tarafından evrensel tarama olarak kabul edilen, yaygın olarak kullanılan bir test haline gelmiştir.

GDM’i belirlemek için geleneksel risk faktörleri (ailesinde ya da kendisinde diyabet öyküsü, önceki olumsuz gebelik sonuçları, glukozüri ve obezite) dikkate alındığında GDM’li kadınların yaklaşık yarısının gözden kaçacağı bildirilmiştir (74). DM üzerine 2010 yılında yapılan Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansı’nda GDM’nin saptanması ve sınıflandırması için önerilen tanımlar, sınıflama kriterleri ve tarama stratejilerinin kullanılması tüm dünyada kabul görmüştür. Bu konferansta belirli özelliklerin kadınların düşük risk grubuna girmesinde etkin rol aldığı ve bu düşük riskli kadınları taramanın maliyeti artırabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte bu düşük riskli kadınların, popülasyonun sadece %10’unu temsil ettiği ve taranması gerekli olmayan bu bireylerin seçilmesinin tarama sürecinde gereksiz karmaşıklığa neden olabileceği düşünülmektedir (75). Buna rağmen Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansı’nda GDM’i saptamada risk değerlendirmesine göre tarama stratejisi (Tablo 1) obstetri derneklerinin çoğu tarafından kabul görmektedir (76).

Tablo 1. GDM’i saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi (76)

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Serum veya PG taraması için öneriler
Düşük risk (aşağıdaki tüm kriterler) - Düşük riskli etnik gruba dahil olmak** - <25 yaş - Birinci derece akrabalarında DM öyküsü olmaması - Gebelik öncesi kilonun normal olması - Normal doğum ağırlığı - Anormal glukoz metabolizması öyküsünün olmaması - Kötü obstetrik sonuç öyküsünün olmaması	Tarama gerekli değildir
Orta risk - Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayanlar	24-28. haftalar arasında tarama yapılır
Yüksek risk (aşağıdakilerden biri veya fazlası) - Obezite (VKİ >30 kg/m ²) - Tip 2 DM için aile öyküsü - Önceki gebeliklerde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü	İlk antepartum vizitte tarama yapılır; GDM tanısı konmazsa gebeliğin 24-28. haftalar arasında tekrar edilir

** Yerli Amerikalı, Afrikan Amerikalı, güney veya doğu Asyalı, Pasifik adaları dışındakiler

ACOG tüm gebe kadınların GDM için medikal özgeçmişini, klinik risk faktörleri veya kan glukoz seviyelerini tespit etmek için laboratuvar tetkikleri ile taranmasını önermektedir. Taramanın 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmasını, ancak tanı konmamış tip 2 DM için yüksek risk faktörleri olan [GDM öyküsü, bilinen bozulmuş glukoz metabolizması ve obezite (VKİ ≥ 30 kg/m²)] kadınlara erken gebelik haftalarında GDM taraması yapılmasını önermektedir (76). Erken test sonucunda GDM tespit edilmemesi durumunda, gebeliğin 24-28. haftalarında testin tekrar edilmesini önermektedir. Ayrıca ACOG, GDM taraması için iki basamaklı yaklaşımı desteklemekte ve bu yaklaşım Amerika’da yaygın olarak kullanılmaktadır (21).

GDM’nin taranması amacıyla günümüzde tek veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Gebeliğin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı 24- 28. gestasyon haftalarındaki bütün gebelere GDM taraması yapılmalıdır (77,78). Günümüzde halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr OGTT’ye dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, sonra gerekirse 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

IADPSG 1998 yılında diyabet ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan bir çalışma planlanmıştır. HAPO çalışması adı verilen bu çalışma prospektif, kör, uluslararası, çok merkezli (9 ülke ve 15 merkez) olarak 25.505 gebede yapılmıştır. Çalışmada toplam 23.316 hastanın sonuçları ele alınarak, 75 gram OGTT kullanılmış ve her bir standart sapma glukoz seviyesinde yükselme ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmada primer sonuçlar olarak makrozomi, primer sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve kordon kanında C peptid (fetal insülin düzeyi göstergesi) düzeyinin 90 persentilden daha fazla olması olarak kabul edilmiştir (14). Sekonder sonuçlar olarak ise preeklampsi, prematür doğum, omuz distozisi, hiperbilirubinemi ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmada artan glukoz seviyesi ile primer sezaryen oranının, doğum ağırlığının 90. persentilden yüksekte olmasının ve klinik neonatal hipoglisemi sıklığının arttığı bulunmuştur (14).

IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir (14). Bu çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gr OGTT

yapılması, test eşik değerleri olarak AKŞ'nin ≥ 92 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥ 180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥ 153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozukse GDM tanısı konulması önerilmiştir (14).

Birçok dernek ve kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, dernekler arasında bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir. Bazı dernek ve kuruluşların kullanılan testlerdeki eşik değerleri Tablo 2'de verilmiştir (79).

Tablo 2. Dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri (79).

Dernekler	Basamak	Glukoz (gr)	AKŞ (mg/dl)	1. saat	2. saat	3. saat	Yüksek Değer Sayısı
CC	2	100	95	180	155	140	2
NDDG	2	100	105	190	165	145	2
ADA	1	75	95	180	155		2
CDA	2	75	95	191	160		2
DSÖ	1	75	126		140		1
IADPSG	1	75	92	180	153		1

ADA: Amerikan Diyabet Derneği, AKŞ: Açlık kan şekeri, CC: Carpenter-Coustan, CDA: Kanada Diyabet Cemiyeti, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

a) Tek aşamalı glukoz toleransı-tarama ve yaklaşımı

Tek basamaklı yaklaşım 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılan 2 saatlik OGTT'yi içermektedir. IADPSG ve DSÖ tarafından önerilen bu yaklaşım 2011'den itibaren ADA tarafından da desteklenmektedir (80).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu 2010'da HAPO çalışmasının verilerine göre yeni tanı kriterlerini belirlemek için bir konferans düzenlemiş ve uzman görüşlerine dayanarak; seçilen bu eşik değerleri artmış vücut yağı, LGA ve kord serum C-peptid >90 persentil sonuçları için 1,75 kat ortalama bir risk oranı ile ilişkilendirmiştir. IADPSG gebelik süresince uygulanan evrensel 75gr 2 saatlik OGTT' de tek bir sınır değer karşılandığı veya aşıldığında (açlık değeri 92 mg/dl, 1. saat değerinin 180 mg/dl ve 2. saat değerinin 153 mg/dl) GDM tanısı konmasını önermektedir (14). Genel olarak, IADPSG tarafından önerilen bu kriterler kullanıldığında ABD popülasyonunda kadınların yaklaşık %18'i GDM olarak tanımlanacaktır ki bazı popülasyonlarda bu oran daha da yüksektir (81). ADA bu eşik

değerler kabul edildiğinde GDM prevalansında anlamlı bir artış olabileceğini kabul etmektedir.

Buna göre 24-28. gebelik haftalarında yapılan 75 gr OGTT sonucunda belirlenen değerler Tablo 3’ de belirtilmiştir.

Tablo 3. 75 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler (80)

Yaklaşım	Kriterler	Açlık (mg/dl)	1.saat (mg/dl)	2.saat (mg/dl)
Tek basamaklı yaklaşım (75 gr yükleme)	DSÖ (herhangi biri)	126	-	200 (140*)
	IADPSG (herhangi biri)	92	180	153
	ADA (2 veya daha fazla)	95	180	155

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group

*APG: <126 mg/dl, 2. saat PG \geq 140 mg/dl arası bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilir ancak klinik olarak GDM gibi kabul edilir.

b) İki aşamalı glukoz tolerans –tarama yaklaşımı

Tek basamaklı testin kullanımına ilişkin tartışmalar devam ederken, tüm dünyada GDM taramasında standardizasyon sağlamaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Kısa ve uzun vadede maternal- fetal fayda ve riskler ve maliyet açısından daha çok çalışma yapılması gerekliliği belirtilmekte ve bu süreçte iki basamaklı testin kullanılmaya devam edilmesi önerilmektedir (82). Sonuç olarak ACOG, GDM tanısında iki aşamalı protokolü kullanmaya devam etmeyi onaylayan bir bülten yayınlamıştır (82,83). Buna göre;

- PGDM ve GDM için riskli kadınlar erken taranmalı,
- 24-28. gebelik haftasında GDM taramasında iki basamaklı test kullanılmalı,
- Açlık ya da tokluk durumu dikkate alınmadan 50 gr’lık glukoz yükleme testi ile tarama yapılmalı, üst sınır uygulayan merkeze göre 135 ya da 140 mg/dl olarak belirlenir.
- Seçilen eşiği aşan hastalar için 100 gr 3 saatlik OGTT yapılmalıdır.

Tablo 4’te belirtilen değerlerden iki pozitif sonucu olan gebe GDM olarak kabul edilmelidir.

Tablo 4. 100 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler (82)

Yaklaşım	Kriterler	Açlık (mg/dl)	1.saat (mg/dl)	2.saat (mg/dl)	3.saat (mg/dl)
İki basamaklı yaklaşım* (100 gr yükleme)	Carpenter-Coustan	95	180	155	140
	NDDG	105	190	165	145

*2 veya daha fazla pozitif değer olması ile GDM tanısı konmaktadır.

Tablo 5. OGTT önkoşulları.

1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testinde 135 ya da 140 mg/dl ve üzeri değer olması
8-14 saatlik açlık
Karbonhidrat \geq 150 gr dahil 3 gün boyunca karbonhidrat yükleme
Test sırasında oturuyor olunmalı ve test sırasında sigara içilmemeli
İki ya da daha fazla değer bir araya gelmeli

ADA 2011’e kadar bir basamaklı yaklaşımı desteklemekte; 75 gr OGTT’de açlık \geq 95 mg/dl, 1. saat \geq 180 mg/dl ve 2. saat \geq 155 mg/dl değerlerinden 2 veya daha fazlasının pozitif olması ile GDM tanısı konmasını önermekteydi. En son NIH konsensusuna dayanarak ADA, GDM tanısı için önerilerini kısmen değiştirmiştir. Yüksek riskli kadınların PGDM için ilk prenatal vizitte HbA1c, açlık veya randomize bakılan PG ile ya da 75 gr OGTT ile taranmasını; HbA1c \geq %6,5, APG \geq 126 mg/dl veya randomize PG \geq 200 mg/dl ya da 75 gr OGTT’de 2. saat glukozu \geq 200 mg/dl ise aşikar DM tanısı konmasını önermektedir (Tablo 6). Bu başlangıç taramasının negatif olması durumunda ise 24-28. gebelik haftaları arasında 75gr OGTT’nin tekrar edilmesini ve tanı için IADPSG kriterlerinin kullanılmasını desteklemektedir. Tüm gebelere 24-28. haftalar arasında iki ya da bir basamaklı yaklaşımla tarama yapılmasını desteklerken her iki yaklaşımın birbirine üstünlüğünü gösteren verilerin yetersiz olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte ADA tek basamaklı yaklaşımda IADPSG kriterlerinin kullanılması durumunda prevalansın %5-6’dan %15-20’ye yükseleceğini tahmin etmektedir (84).

Tablo 6. Aşık tip 2 DM tanı kriterleri (84)

Aşık DM	
APG (≥ 8 saat açlık)	≥ 126 mg/dl
OGTT 2. Saat PG	≥ 200 mg/dl (75 gr glukoz ile)
Random PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları
HbA1c	$\geq \%6,5$

IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da; 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 (85). 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 kararı alınmıştır (22). ACOG, 2013’de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (86). Son dönemlerde, DSÖ ve Endokrin Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir (16, 85). 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 tanısal algoritma önerilmektedir (87).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ise ilk prenatal vizitten itibaren risk değerlendirmesi yapılmasını, aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerin öncelikle açlık PG değerlerine bakılmasını; APG ≥ 126 mg/dl üzerinde ise HbA1c değerine bakılmasını, HbA1c $\geq \%6,5$ ise pregestasyonel DM tanısı konmasını ve bu hastaların PGDM gibi takip ve tedavi edilmesini önermektedir. GDM için yüksek risk grupları:

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet olmasıdır.

Bu yüksek riskli hastalarda açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) bulunsa bile, diyabet araştırmasının 75 gr-2 saatlik OGTT ile gebe olmayanlardaki gibi yapılmasını ve yorumlanmasını, test negatif ise daha sonraki trimesterlerde testin tekrar edilmesini önermektedir. Bununla birlikte fetal makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak, ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında GDM taraması yapılmasını önermektedir (88). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarama testinde 50 gr glukoz yükleme sonrası 1.saat PG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara kesin tanı konulmak üzere 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir. 75 gr -2 saatlik OGTT’de tanı kriterleri olarak ADA kriterlerinin kullanılmasını desteklemektedir. GDM tanısı için 75 gr 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). Ancak 50 gr OGTT’de 1.saat PG’nin \geq 180 mg/dl olması durumunda OGTT yapılmasına gerek olmadığını, bu kadınların GDM kabul edilerek takip ve tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca GDM ihtimali yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan tanı testi olarak 75 gr ile OGTT yapılabileceğini de belirtilmektedir (88).

Tablo 7. GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri

DSÖ (14)	IADPSG –GDM tanı kriterleri
Endokrin Derneği (85)	IADPSG –GDM tanı kriterleri
ADA (15)	IADPSG –GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT)
	Ya da
	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
NIH (22)	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG (82)	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMED (88)	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

2.1.6. Tedavi

GDM'de öncelikle diyet tedavisi başlanmalı ve glisemik kontrolden emin olmak için kan glukoz düzeyi izlemi yapılmalıdır. GDM'li kadınlarda kan glukoz takibinin optimal sıklığına ilişkin veriler yetersizdir. Elde olan verilere dayanarak, genel yaklaşım açlık ve her yemekten sonra 1. saat veya 2. saat olarak günlük dört kez glukoz monitorizasyonu şeklindedir. Hastanın kan glukoz düzeyleri diyet ile iyi kontrol edildiğinde glukoz ölçüm sıklığı modifiye edilebilir (21).

Gebe olmayan erişkinlerde, diyabet her öğünden önce açlık glukoz düzeyleri ile takip edilmektedir. Gebelikte yükselmiş tokluk glukoz düzeyleri fetal makrozomi ve diğer morbiditeler için açlık glukoz düzeylerine kıyasla daha belirleyici olabilir. Bu nedenle açlık glukoz düzeyleri tek başına medikal tedavi ihtiyacının belirleyici değildir. GDM'li kadınların kan glukoz monitorizasyonu için açlık ve tokluk glukoz ölçümlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, GDM yönetimi için postprandial 1. saat PG ölçümünün kullanılması ile daha iyi glisemik kontrol sağlandığı gösterilmiş; dolayısıyla daha düşük LGA infant insidansı ve baş-pelvis uyumsuzluğu nedeniyle daha düşük sezeryanla doğum oranları saptanmıştır (89).

GDM'de tokluk kan glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla postprandial 1. veya 2. saat PG düzeyleri kullanılabilir, ancak bugüne kadar bu yaklaşımların birbirine üstünlüğü hiçbir çalışmada gösterilmemiştir (90,91). İdeal glisemik hedefleri belirlemek için randomize kontrollü çalışmalar yoktur. ADA ve ACOG her ikisi de makrozomi riskini azaltmak glisemik hedef olarak postprandial 1.saat için 140 mg/dl ve 2. saat için 120 mg/dl eşik değerlerini kabul etmektedir (21,84).

GDM'li kadınlarda diyet tedavisinin amacı normoglisemi elde etmek, ketoasidozu önlemek, uygun kilo alımı sağlamak ve fetal iyilik haline katkıda bulunmaktır. ACOG tüm GDM'li hastalar için diyetisyen tarafından bireylerin vücut kilo indekslerine uygun nutrisyonel destek planı verilmesini, günlük kalori ihtiyacının hastanın vücut ağırlığına göre obez ($VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$) hastalarda 24 kcal/kg, obez olmayan hastalarda ilk trimesterde 30 kcal/kg, ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg olarak hesaplanmasını önermektedir (21).

Gebelikte diyet %50-60 karbonhidrat içeriyorsa sıklıkla aşırı kilo alımı ve postprandial hiperglisemi ile sonuçlanır. Bu nedenle karbonhidrat alımı kalorisinin %33-40'ı ile sınırlandırılmalı, kalan kalori %20 protein ve %40 yağ olacak şekilde ikisi arasında bölünmelidir. Postprandial hiperglisemi yapma ihtimali daha düşük olduğundan diyetle kompleks karbonhidratlar basit karbonhidratlara tercih edilmelidir (92).

Gebe olmayan diyabetik erişkinlerde egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin kan glukoz düzeylerine etkisini araştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma olmasına rağmen, GDM'li kadınlarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu küçük gruplar üzerinde yapılmış, glukoz düzeylerinde etkilenmeyi göstermek için yetersiz çalışmalardır (93). GDM'li aşırı kilolu ve obez kadınlarda egzersizin glisemik kontrolü etkileyebileceği, kilo vermeyi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı bu kadınlar için ılımlı egzersiz programları önerilmektedir (21).

Diyet ve egzersize rağmen hedef glukoz düzeyleri elde edilemediğinde medikal tedavi önerilmektedir. Buna rağmen klinisyenlerin hangi sınır değerlerde medikal tedavi başlaması gerektiğini gösteren kesin bir kanıt yoktur (94). GDM'de medikal tedavi başlanması gerektiğinde insülin ve oral antiyabetik ilaçların eşdeğer etkinlikte olduğu, her ikisinin de uygun bir ilk basamak tedavi olabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır. Buna rağmen insülin, diyet tedavisine yanıt vermeyen olgularda GDM yönetimi için standart tedavi olarak kabul edilmektedir (21).

İnsülin büyük molekül ağırlığı nedeniyle plasentadan geçmez ve böylece sıkı metabolik kontrol elde edilebilir. Geleneksel olarak diyet tedavisine rağmen açlık PG 95 mg/dl'nin üzerinde, 1.saat PG ≥ 140 mg/dl ya da 2.saat PG ≥ 120 mg/dl ise tedaviye insülin eklenmektedir. İnsülinin başlangıç dozu, bölünmüş dozlarda, günlük 0,7-1,0 ünite/kg olmalıdır (21). Ancak kan glukoz düzeyleri çok yüksek olmayan hastalarda daha düşük dozlar ile tedaviye başlanabilir. Açlık ve tokluk hiperglisemisi birlikte bulunan olgularda, orta ve kısa etkili insülinlerin çoklu doz rejimi tekli veya ikili olarak kullanılabilir. Açlık PG 120 mg/dl ve 1.saat PG 200 mg/dl üzerinde ise 0,7 IU/kg/gün iki doz karışım (kısa etkili + NPH) insülin başlanabilir. Başlangıç dozuna bakmaksızın ardışık doz ayarlaması günün bölünmüş saatlerinde kan glukoz düzeyleri esas alınarak yapılmalıdır. Gebelikte insülinin insülin lispro ve insülin aspartatı içeren analogları

kullanılabilir, bu insülin tipleri de plasentadan geçmemektedir. İnsülin lispro kristalize insülininden daha hızlı bir etkiye sahip olup postprandial glukoz konsantrasyonlarının düzeltilmesinde daha uygun olabilir (21).

GDM'li kadınlarda oral antidiyabetiklerin kullanımı (gliburid ve metformin gibi) ile ilgili bilgiler artmaktadır; buna rağmen oral diyabetiklerin bu endikasyonla kullanımı için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) onayı henüz yoktur (21). Metformin primer olarak PGDM'li, polikistik over sendromlu ve infertil kadınlarda kullanılmaktadır. PGDM'nin tedavisinde metformine gebelik boyunca devam edilir ve tedavi rejimine uygun olarak insülin eklenir. Polikistik over sendromlu kadınlarda metformine ilk trimesterin sonuna kadar devam edilir, metforminin bu şekilde kullanımı ilk trimester kayıplarını içeren kötü gebelik sonuçlarını azaltmaktadır (95). Geniş kapsamlı randomize kontrollü bir çalışmada, GDM'li 751 kadına metformin ya da insülin tedavisi verilmiş; neonatal hipoglisemi, respiratuar distres, fototerapi gereksinimi, doğum travması, prematürite ve düşük APGAR skorunu içeren perinatal sonuçlarda benzer oranlar elde edilmiştir. Ancak metformin tedavisi için randomize edilen kadınların yarısında glisemik kontrol elde etmek için insülin ilavesi gerekmiştir (96). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise gliburid ile metformin kıyaslanmış; yeterli glisemik kontrolü sağlamada gliburidin metformine üstün olduğu gösterilmiştir. Gliburid alanların %16' sında, metformin alanların ise %35' inde glisemik kontrol elde etmek için insülin ilavesi gerekmiştir (97).

Oral antidiyabetiklerle yapılan randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda güncel kanıtlar, oral antiyabetik ajan kullananlar ve insülin kullananlar arasında maternal PG seviyelerinde ciddi anlamda fark olmadığını göstermektedir (98). Bununla birlikte oral antidiyabetiklerin gebelik sürecinde güvenilirliği hakkında endişeler mevcut olup, umbilikal kord kanı analizini kullanan randomize kontrollü bir çalışmada gliburid (sülfanilüre) kullanan gebelerde umbilikal kordda gliburid tespit edilmemiştir. Gliburidin plasentayı geçmediği rapor edilmiştir (99). Güncel veriler maternal ve neonatal sağlık üzerine gebelik süresince oral antidiyabetik tedavinin kısa dönem kötü etkilerinin olmadığını göstermiş ancak uzun dönem sonuçlar henüz çalışılmamıştır. Bu nedenle GDM ve diyabetik gebeliklerin tedavisinde güncel yaklaşım insülinin tercih edilmesidir (100).

2.1.7. Gebelikte Diyabetin Patofizyolojisi ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Diyabette artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (9, 10).

GDM; hiperglisemi, insülin rezistansı ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Bu biyokimyasal özellikler tip 2 DM'de de vardır. Düşük insülin sensitivitesinin, oksidatif stresin nedeni olabileceği ve serbest radikal üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir (11). Yüksek glukoz düzeyleri, oksidatif stresi uyarır ve antioksidan savunma mekanizmalarını baskılar. Bu durum serbest radikal oluşumunu artırır. Tip 2 DM ile oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,101). GDM' de oksidatif stresin olası etkilerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Plasenta; maternal ve fetal sirkülasyon arasındaki konumuyla fetusu maternal diyabetik ortamın olumsuz etkilerinden korur. Plasental fonksiyon bozukluğu oksidatif stresin olumsuz etkisini şiddetlendirir (102).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS = Reactive Oxygen Species) ölçümü; yüksek reaktiviteleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeni ile zordur. Bu nedenle ROS'un neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde dolaylı belirteçler kullanılır. Oksidatif stresin uyarılması; DNA, protein ve lipidlerin modifikasyonunu içeren hücrel hasara neden olabilir. Lipid peroksidasyonu, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif hasarıdır. Oluşan son ürünler, ayrıca yeni oksidatif risk yaratabilir. Örneğin F2 izoproston; araşidonik asit peroksidasyonu sonucu oluşan biyolojik olarak aktif, plasental vazokonstrüksiyona neden olan ve platelet fonksiyonunu etkileyen bir moleküldür. Malondialdehid (MDA) de lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bir üründür (102). MDA, lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünüdür, yüksek reaktivitesi ve toksisitesi vardır (103).

ROS ‘un uyardığı hasarın engellenmesi için plasentada enzim ve antioksidanları içeren biyokimyasal koruma mekanizmaları mevcuttur. Normal gebelikte gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış gösterilmiştir. Buna karşılık antioksidan korumada da artış vardır (104). Hücre içinde süperoksit ve hidrojen peroksit aracılı hasara karşı ilk savunma; antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile olur.

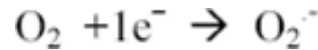
2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest Radikaller

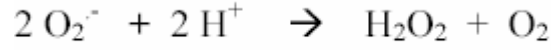
Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir.

Serbest radikaller dış yörüngesinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçalarıdır ve bu yapılarıyla bir açık bağ ya da yarım bağ içeren kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu tanımlama; hidrojen atomunu, birçok geçiş metal iyonlarını ve oksijen molekülünü kapsar. Bu eşleşmemiş elektron, serbest radikale önemli derecede kimyasal reaktivite kazandırır (105).

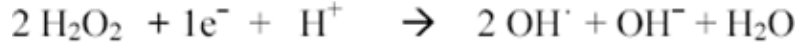
Oksijen molekülüne dışarıdan bir elektron verildiğinde dış yörüngesinde bir fazla elektron içeren süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) meydana gelir.



Süperoksit radikalinin, serbest radikal olmasının yanı sıra, kendinden daha reaktif radikallerin oluşumunda bir başlangıç molekülü olarak da önemi vardır. Süperoksit radikali su içeren ortamda SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturur ki bu molekülün bakterisidal özellikleri vardır.



Hidrojen peroksidin dış yörüngesindeki elektronlar eşleşmiş olduğu için radikal kabul edilmez. Ancak kuvvetli bir oksidandır ve hidroksil radikalini oluşturur.



2.2.2. Hiperglisemi Aracılı Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) üretimi

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının ROS ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda; non-enzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının; serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (106, 107). Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin; pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında daha düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen β hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan OH radikali (OH^{\cdot}) dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve β hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir (107-109).

2.2.3. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde yürümektedir (105, 110).

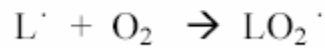
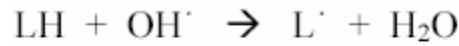
Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu; hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder.

Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler; membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan doymamış uzun zincirli yağ asitleri, araşidonik asit ve dokosaheksoenoik asittir.

Lipid peroksidasyonu üç aşamada oluşur (111).

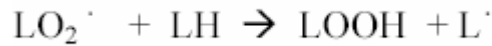
2.2.3.1. Başlangıç

Primer bir serbest radikalın, özellikle OH[·] ve O₂^{·-} 'nin doymamış yağ asidinin yan zincirindeki metilen karbonundan bir hidrojen atomu çıkarması ile başlar ve lipid radikalleri (L[·]) oluşur. Lipid radikalleri O₂ ile reaksiyona girerek lipid peroksit radikallerini (LO₂[·]) oluşturur.



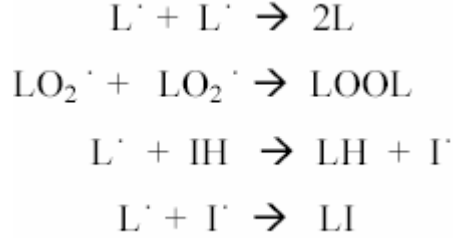
2.2.3.2. İlerleme

LO₂[·] çevredeki bir doymamış yağ asidi molekülünden bir hidrojen atomu alarak başka bir lipid radikali tepkimesi gerçekleşir ve kendisi lipid hidroperokside indirgenir.



2.2.3.3. Sonlanma

İki L' nin birbiriyle tepkimeye girerek tahrip olması ile ya da L' nin bir antioksidan ile tepkimeye girmesi ile gerçekleşir.



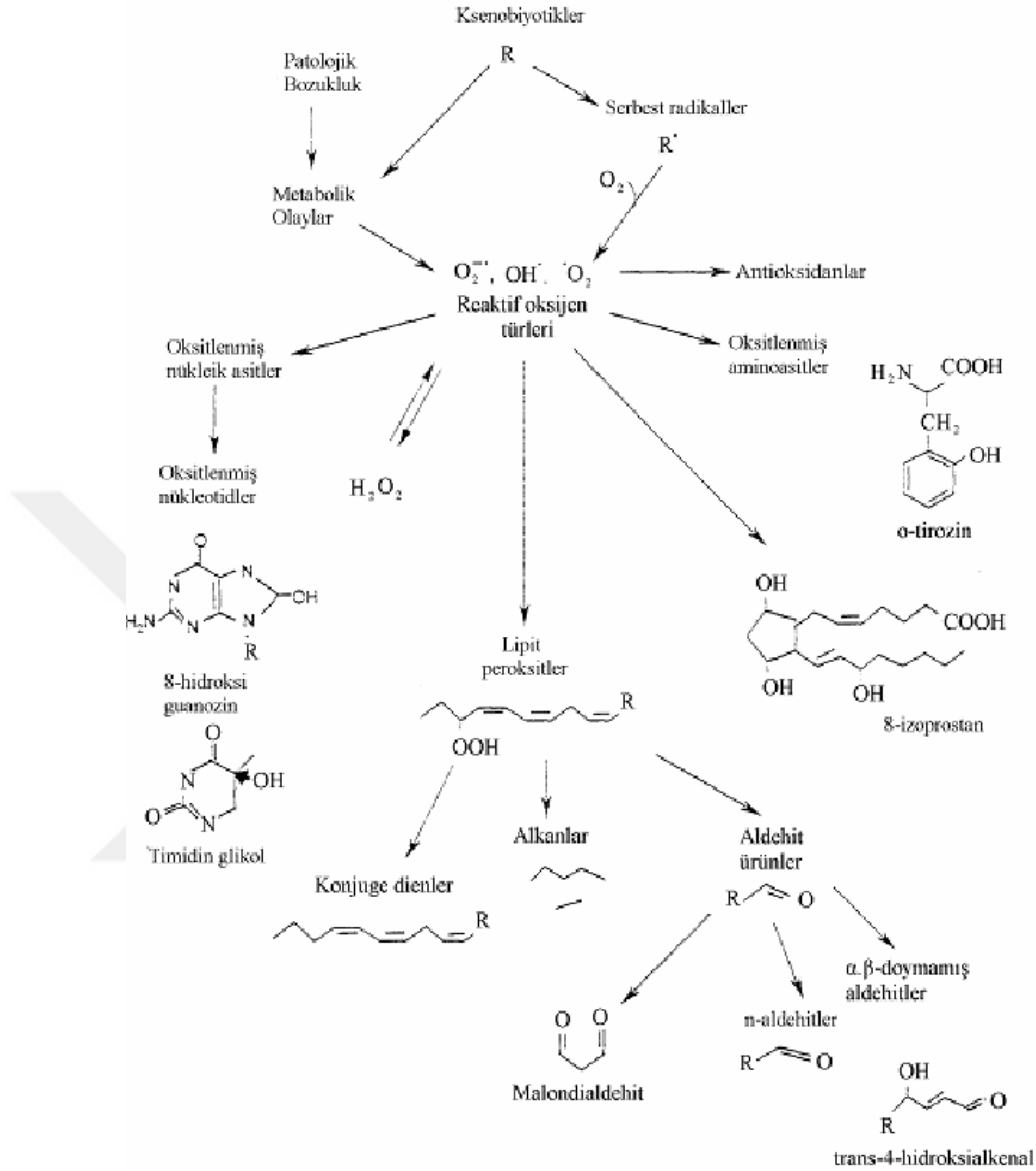
Lipid peroksidasyonu; lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehytleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır.

Lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler; lipid hidroperoksitlerin konjuge dienler ve peroksi radikaller gibi öncüllerin ölçümü ve lipid hidroperoksitlerin ölçümü, alkanlar ve aldehytler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü, floresan schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir (105, 109).

MDA, bu yıkım ürünlerinden biridir. MDA biyolojik materyallerde serbest formda ya da doku içerikleriyle kompleks oluşturmuş olarak bulunur. MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olur. MDA aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarak da bilinmektedir.

Lipid peroksidasyonunu MDA tayini ile izlemek mümkündür. MDA, üç karbonlu bir dialdehyttir. En önemli öncülleri beş üyeli hidroperoksi epidioksitler (endoperoksitler) ve 1,3 dihidroperoksitlerdir.

Şekil 1. Serbest radikal hasarı sonucu MDA'nın oluşumu (112).



Dolaşımdaki MDA'nın sadece endojen lipid peroksitlerden değil, PGH2'den Tx sentetaz enzimi etkisi ile TxA2 oluşumu sırasında da ortaya çıktığı bilinir (104, 113).

2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemi

ROS'a karşı savunma sistemleri; enzimler ve düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları olmak üzere iki grupta toplanır. Savunmada öncelikli etkili olan enzim

sistemleridir. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 temizleyen özel enzimler oluşturur. Bunlar; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleridir (105, 111).

Enzimsel savunma dışında düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucularını; lipitte eriyebilir özellikte olanlar ve sitoplazmada bulunanlar olmak üzere iki grupta toplayabiliriz. E vitamini ve β karoten lipitte eriyebilir antioksidan özellikli vitaminlerdir. Glutatyon, ürik asit, bilirubin ve askorbik asit sitoplazmada etkinliğini gösteren antioksidan maddelerdir (113).

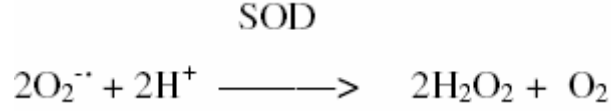
Antioksidanların hücrel yerleşimine göre sınıflandırılması Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8. Antioksidanların hücrel yerleşimine göre sınıflandırılması (105).

Hücre içi antioksidanlar	Membran antioksidanları	Hücre dışı antioksidanlar
SOD (Cu, Zn, Mn)	Vitamin E	EC-SOD
Katalaz (Fe)	β -karoten	EC-GSH-Px
GSH-Px (Se)	Koenzim Q	Albumin
		Transferrin
		Laktoferrin
		Haptoglobin
		Hemopeksin
		Seruloplazmin
		Mukus
		Glukoz

2.2.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

ROS'lara karşı organizmadaki ilk enzimsel savunma süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle gerçekleşir. SOD, bakır (Cu^{+2}) ve çinko (Zn^{+2}) içeren bir enzim olup süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürmektedir.

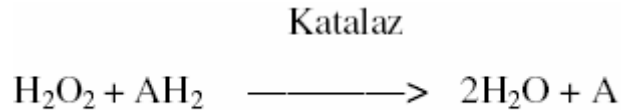


Ökaryotik hücrelerde SOD'un üç izoenzimi tanımlanmıştır. Sitoplazmada ve membranlar arası boşlukta bulunan 32.000 molekül ağırlıklı SOD, Cu/Zn kapsar (CuZn SOD) ve iki alt birimden oluşur. Primer olarak mitokondriyal matrikste yerleşim gösteren 80.000 molekül ağırlıklı SOD, Mangan içerir (MnSOD). Tetramerik glikoprotein yapısı ile hücre içinde bulunan izoenzimlerinden farklı olan 135.000 molekül ağırlıklı SOD Cu/Zn içerir ve hücre dışı sıvılarda da bulunduğu için hücre dışı SOD (EC-SOD) olarak da adlandırılır. SOD enziminin katalizlediği reaksiyonun son ürünü olan H₂O₂, CuZn SOD izoenzimlerini inaktive ederken; Mn SOD üzerine etkisi yoktur.

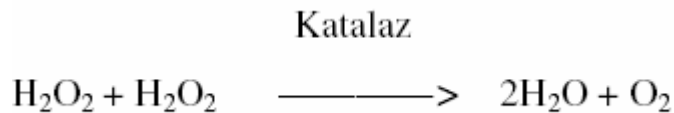
Süperoksit radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilirler. SOD enzimi dismutasyon hızını 10 kat artırır. Böylece O₂^{·-} radikalinin başka substratlarla reaksiyonlaşması ve daha toksik etkili OH radikallerinin oluşumu SOD tarafından engellenir. SOD enziminin aerobik hücrelerin tümünde bulunduğu ancak anaerobik hücrelerin çoğunda bulunmadığı bilinmektedir (105, 114, 115).

2.2.4.2. Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT) tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan bir Hem grubu içeren enzimdir. %20 oranında sitoplazmada ve %80 oranında peroksizomlarda lokalizedir. CAT, H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatik reaksiyonla etkisini gösterir.



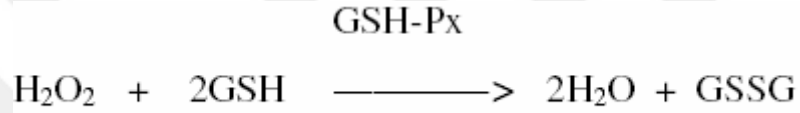
H₂O₂' in oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik reaksiyonla etkisini gösterir.



Fridovich ve arkadaşları süperoksit radikallerinin katalazı inhibe ettiğini göstermişlerdir (112).

2.2.4.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

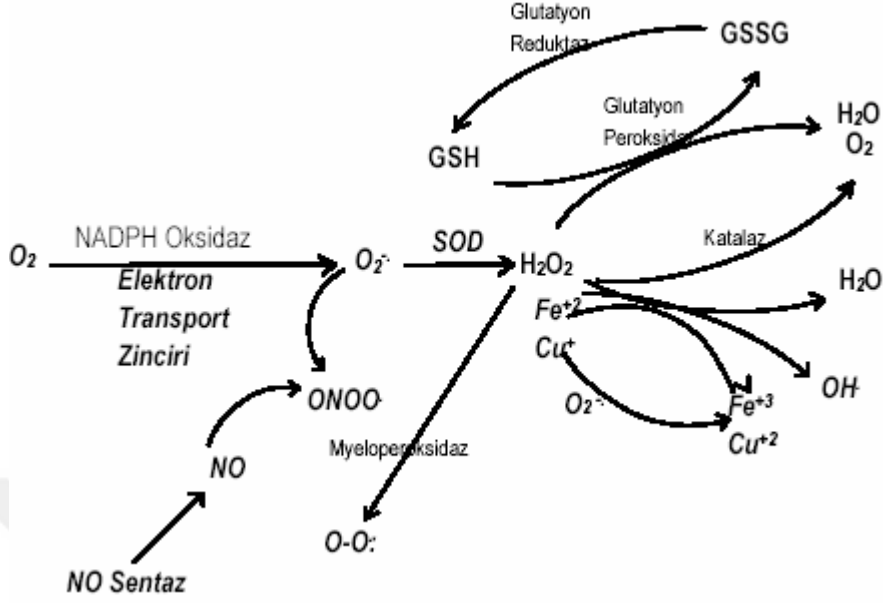
Normal koşullarda hücrede bulunan H₂O₂' in detoksifikasyonundan esas olarak glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sorumludur. GSH-Px lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişimini engelleyici özellikte olan bir enzimdir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı tipi vardır ve bağımsız olanın sadece lipid hidroperoksitleri, buna karşılık Se'a bağımlı olanın, H₂O₂' i ve lipid hidroperoksitleri metabolize ettiği saptanmıştır (105).



Bu reaksiyonlarda glutatyon (GSH) hidrojen vericisi olarak görev yapmaktadır. H₂O₂ ve lipid hidroperoksitler indirgenirken, GSH oksitlenmiş (GSSG) şekline dönüşmektedir. Oksitlenmiş GSH ise NADPH' a bağımlı GSH redüktaz tarafından tekrar GSH'a indirgenmektedir.

GSH-Px ve CAT enzimleri hücrenin farklı bölümlerinde lokalize olmalarından dolayı karaciğerde endojen olarak oluşan H₂O₂ seviyesini düzenlemede birlikte etkinlik gösterirler (105, 115). Genel olarak serbest radikallerin enzimatik detoksifikasyonu Şekil 2 'de görülmektedir.

Şekil 2. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (116)

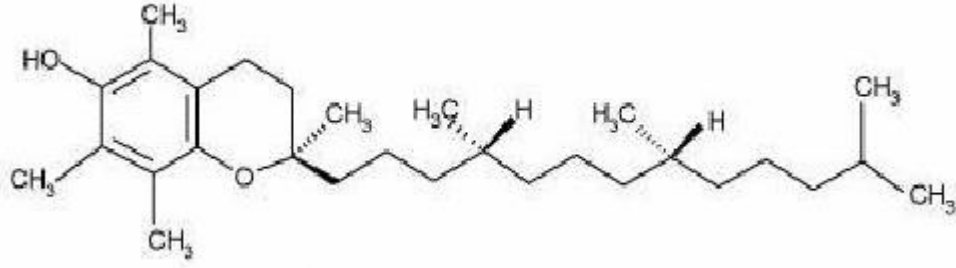


2.2.4.4. E vitamini

E vitamini; insanlar ve hayvanlar için esansiyel olan, lipid ve membranlarda serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını sonlandırarak lipid peroksidasyonunu önleyen biyolojik bir antioksidandır (117, 118).

Günümüzde doğada E vitamininin sekiz adet formu olduğu; bunların kromonal halkadaki metil grubunun sayısı ve bulunduğu yere göre ilk dördü tokoferol (α , β , γ ve δ), diğer dördü de tokotrienoller olmak üzere iki gruba ayrıldıkları belirlenmiş bulunmaktadır (117). Doğada en yaygın ve biyolojik aktivitesi en yüksek E vitamini formu α -tokoferoldür (Şekil 3). Yapısında bulunan aromatik halka (fenol halkası üzerindeki hidroksil grubu) kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu kısımdan kaynaklanmaktadır (117, 119).

Şekil 3. Tokoferolün kimyasal yapısı (119)



E vitamini, insan ve hayvan vücudunda sentezlenemediği için mutlaka dışarıdan alınmalıdır (117). Lipofilik bir yapıda olduğundan başta yağ dokusu olmak üzere adrenal bezler, testis, trombositler, kalp ve karaciğer gibi dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. Hücre ve hücre içi organellerin membranları (lizozom, mitokondri, mikrozomlar gibi) E vitamini bakımından zengindir. Özellikle miyokard membranında en yüksek seviyede bulunur (105, 117). Ayrıca E vitamini bitkisel yağlar, tohumlar ve yeşil bitkilerin çoğunda mevcuttur. Bunların arasında en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı, soya yağı, baklagil tohumu ve keten tohumunda yer almaktadır. E vitamini, sentetik olarak trimetilhidroquinon ve izofitol halkaların birleştirilmesiyle elde edilir (117- 119).

E vitamininin en önemli fonksiyonu, biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını önleyen zincir kırıcı bir antioksidan olmasıdır (105). Bir peroksil süpürücüsü olan E vitamini, özellikle membran fosfolipitleri ve lipoproteinlerdeki poliansature yağ asitlerini oksidasyondan korumada ilk savunma hattını oluşturur. Bir molekül E vitamini 100 molekül poliansature yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir. Peroksil radikali (ROO[•]), poliansature yağ asitleri ile olan reaksiyonundan 1000 kat daha hızlı bir şekilde E vitamini ile reaksiyona girer. E vitamini fenolik hidroksil grubundan bir H atomunu, organik peroksil radikaline transfer edince reaksiyon sonunda organik hidroperoksitler ve tokoferoksil radikali (TO[•]) meydana gelir. Tokoferoksil, kroman halkası ve yan zincire sahip olmayan nisbeten stabil ve lipid peroksidasyonunu başlatamayacak kadar reaktivitesi az bir radikaldir (118, 119).

2.2.4.5.Total Antioksidan Kapasite (TAC)

Organizmaların, metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu oluşan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sisteme sahiptir. Albümin, ürik asit ve askorbik asit; insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin (TAC) %85'ini oluşturmaktadır.

TAC ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Antioksidanların tek tek ölçülmesi; zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle TAC veya total antioksidan durum (total antioxidant status = TAS) ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir (106, 107).

Gebelikte lipid hidroperoksitler ve / veya total TAS, CAT ve SOD'un plazma düzeylerinin ilerleyen gestasyonel yaşla arttığı gösterilmiştir (120, 121). Ayrıca, gebelik artan 8-izo-PGF2 α seviyeleri ile ilişkilidir, gestasyonel yaş ilerledikçe lipid-ayarlı alfa ve gama-tokoferol düzeyleri aynı dönemde azalmaktadır.

2. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma 1 Haziran 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya katılan gebeler, IADPSG tarafından önerilen tek basamaklı tanı yöntemine tabi tutulmuşlardır. 24-28. Gestasyonel haftalar arasında, daha önce glukoz intoleransı tanısı almamış, orta risk grubuna dâhil gebeler IADPSG kriterlerine göre tarama grubuna alındı. Gebelere 8 saatlik açlıktan sonra 75 gr OGTT uygulanmıştır. Açlık kan şekeri, birinci ve ikinci saat PG seviyelerine bakmak için venöz kanları uygun koşullarda alınmıştır.

3.2. Örnek Toplama Ve Laboratuvar Analizi

Araştırmamıza katılmayı kabul eden 50 gebeye 75 gr glukoz tolerans testi yapıldı. PG seviyeleri kaydedildi. Bu gebelerden açlıklarında ve test sırasında alınan fazladan bir tüp (10 cc) plazma kanı azami yarım saat içinde santrifüj edildi. Santrifüj edilen kanlar ependorf kaplarına ayrılarak -70 °C'lik dolaplarda saklandı.

TOS ve TAS değerleri Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm metoduyla, Rel Assay Diagnostics (Türkiye) kitleri ile çalışılmıştır (116, 122).

3.2.1. Total Oksidan Status (TOS) Ölçümü

Örnekteki oksidanlar; ferröz iyon o-dianisidin'i, ferrik iyonlara okside eder. Bu iyonların asidik ortamda kromojen ile oluşturduğu renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak 530 nm'de belirlendi ve total oksidan miktarı bulundu. TOC değerleri hidrojen peroksitle kalibre edilerek $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ cinsinden ifade edildi.

3.2.2. Total Antioksidan Status (TAS) Ölçümü

Örnekteki antioksidanların koyu mavi yeşil renkli 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asidi (ABTS) renksiz formuna indirilmesiyle oluşan absorbanst değışikliği 660 nm'de ölçüldü ve total antioksidan düzeyi saptandı. Sonuçlar mmol TroloxEq/L olarak ifade edildi.

3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi µmol birimine çevrildi. Sonuçlar "arbitrary unit" (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSİ = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}}{TAS, \mu\text{mol Trolox equiv./L}}$$

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizde tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama, standart sapma ve kategorik verilerin analiz edilmesi için ise frekans (*f*) ve yüzde (%) kullanılmıştır.

Elde edilen verilerin normal dağılım sergileyip sergilemediğini belirlemek için n:50 olduğundan Kolmogrow-Smirnow (K-S) testi kullanılmıştır. Ayrıca çarpıklık (Skewness) ve basıklık (Kurtosis) katsayıları ve Z puanları incelenmiştir. K-S testinin 0,05 düzeyinin üstünde olması verilerin normal dağılım sergilediğini gösterir. Çarpıklık ve basıklık katsayılarının 0'a yakın olması verilerin normal dağılım sergilediğini göstermesine karşılık ±1.5 aralığının normal dağılım olarak kabul edileceği belirtilmektedir. Tablo 9'da araştırma kapsamında elde edilen verilere ilişkin elde edilen çarpıklık ve basıklık değeri, Z değeri ve Kolmogrow-Smirnow testi puanları verilmiştir.

Tablo 9. Verilere ilişkin normallik dağılımı sonuçları

Değişkenler	Basıklık		Z Puanı	Çarpıklık		Z Puanı	K-S Testi
	Katsayı Puanı	Standart Hata		Katsayı Puanı	Standart Hata		
Açlık Tas	1.708	0.662	2.580	1.393	0.337	4.133	0.037
1.Saat Tas	2.820	0.662	4.259	1.598	0.337	4.741	0.320
2.Saat Tas	8.043	0.662	12.149	1.014	0.337	3.008	0.157
Açlık TOS	2.684	0.662	4.054	1.564	0.337	4.640	0.064
1.Saat TOS	8.046	0.662	12.154	2.203	0.337	6.537	0.157
2.Saat TOS	2.144	0.662	3.238	1.456	0.337	4.320	0.300
Açlık OSI	2.080	0.662	3.141	1.285	0.337	3.813	0.098
1.Saat OSI	16.543	0.662	24.989	3.370	0.337	10	0.021
2.saat OSI	2.642	0.662	3.990	1104	0.337	3.275	0.157

Tablo 9’da çarpıklık-basıklık değerleri, K-S testi sonuçları ve Z puanları incelendiğinde puanların normal dağılım sergilemediği görülmektedir. Bu nedenle araştırmada nonparametrik istatistiklerden iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney-U Testi (Mann Whitney-U testit, aralıksız ölçülen iki bağımsız grup arasındaki farkın test edilmesi için kullanılan bağımsız gruplar için t testinin nonparametrik karşılığıdır. T testinde olduğu gibi aritmetik ortalamaların karşılaştırılması yerine medyan karşılaştırılarak yapılır), bir grubun iki farklı zamandaki ölçümü arasındaki farkın anlamlılığını için ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır (Wilcoxon işaretli sıralar testi bağımlı gruplar için t-testinin nonparametrik karşılığı bir istatistiktir. Araştırmaya konu olan örneklem iki durumda ya da iki farklı koşullarda ölçülüyorsa kullanılır. Fakat ortalamaların karşılaştırılması yerine değerleri sıralamak ve karşılaştırmak için iki farklı zaman dilimine dönüştürür ve bu iki zaman dilimi arasında değerlerde bir değişim olup olmadığını test eder). Araştırmada SPSS 20 istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilme kriterlerini sağlayan ve onam veren tarama programındaki 75 gr OGTT yapılan 50 gebe dâhil edilmiştir. Yapılan testler sonucunda 19 gebe kliniğimizde GDM tanısı almıştır.

Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya katılan gebelerin demografik verileri

n:50	Aritmetik Ortalama/ Standart Sapma
Yaş	30.9 / 4.87
Gravida	2.66 / 1.66
Parite	1.00 / 0.98
Gestasyonel Hafta/gün	24.7-172.9 / 7.04

75 gr OGTT sonrası oluşan TOS, TAS ve OSI değerleri ve bu değerlerin karşılaştırılmasına ilişkin Wilcoxon İşaretili Sıralar testi sonuçları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Araştırma katılan gebelerin kan glukozu, TAS, TOS ve OSI tanımlayıcı istatistikleri

	n	Aritmetik Ort.	Standart Sapma	Min.	Max.
Açlık PG	50	86.74	8.43	71	111
1.Saat PG	50	141.11	31.14	77.30	237.60
2.Saat PG	50	116.60	27.40	62.50	195.80
Açlık TAS	50	1.16	0.49	0.51	2.69
1.Saat TAS	50	1.17	0.51	0.48	2.88
2.Saat TAS	50	1.01	0.37	0.50	2.74
Açlık TOS	50	5.18	1.95	3.01	12.19
1.Saat TOS	50	5.14	2.36	2.40	16.03
2.Saat TOS	50	4.95	1.74	2.81	10.75
Açlık OSI	50	0.512	0.27	0.01	0.14
1.Saat OSI	50	0.514	0.40	0.00	0.27
2.Saat OSI	50	0.524	0.21	0.01	0.13

Tablo 12. 75 gr OGTT sonucu oluşan TAS, TOS ve OSI değerlerinin karşılaştırılması

		1. Saat-Açlık				2. Saat-Açlık				2.Saat-1. Saat			
		N	Sıra Ort.	Sıra Top.	Z ve p değeri	N	Sıra Ort.	Sıra Top.	Z ve p değeri	N	Sıra Ort.	Sıra Top.	Z ve p değeri
TAS	Negatif Sıralar	28	21.13	591.5	Z:-.44	29	28.55	828	Z:-1.83	29	28.19	817.5	Z:-1.73
	Pozitif Sıralar	22	31.07	683.5	p:0.65	21	21.29	447	p:0.06	21	21.79	457.5	p:0.08
TOS	Negatif Sıralar	26	25.21	655.5	Z:-.42	23	28.74	661	Z:-.22	22	26.86	591	Z:-.03
	Pozitif Sıralar	23	24.76	569.5	p:0.66	27	22.74	614	p:0.82	26	22.50	585	p:0.97
	Eşit	1				-				2			
OSI	Negatif Sıralar	24	19.67	472	Z:-01	19	20.11	382	Z:-63	17	17.85	303.5	Z:-98
	Pozitif Sıralar	19	24.95	474	p:0.99	22	21.77	479	p:0.52	21	20.83	437.5	p:0.32
		7				9				12			

Tablo 12’de araştırmaya katılan gebelerin 75 gr OGTT’de oluşan TAS, TOS ve OSI değerleri görülmektedir. TAS değerleri incelendiğinde, açlık durumu ve 75 gr glukoz alımı 1. saat sonrasında 28 gebenin TAS değerlerinin düştüğü, 22 gebenin ise TAS değerlerinin arttığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 1. saat sonrası TAS değerlerinin, açlık durumu TAS değerlerine göre yüksek olmasına karşın (1.Saat TAS>Açlık TAS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.44; p:0.65).

TAS değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yükleme 2. saat sonrası TAS değerleri ile açlık TAS değerleri incelendiğinde 29 gebenin değerlerinde düşüş görülürken, 21 gebenin TAS değerlerinin arttığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2. saat sonrası TAS değerlerinin, açlık durumu TAS değerlerine göre düşük olmasına karşın (2.saat sonrası TAS<Açlık TAS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-1.83; p:0.06).

TAS değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yükleme 1.saat sonrası TAS değerleri ile 2.saat sonrası TAS değerleri incelendiğinde 29 gebenin değerlerinde düşüş, 21 gebenin değerlerinde ise artış görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2.saat sonrası

TAS değerlerinin, 1.saat sonrası TAS değerlerine göre düşük olmasına karşın (2.saat sonrası TAS<1.saat sonrası TAS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-1.73; p:0.08).

TOS değerleri incelendiğinde, açlık durumu ve 75 gr glukoz alımı 1. Saat sonrasında 26 gebenin TAS değerlerinin düştüğü, 23 gebenin TAS değerlerinin arttığı, 1 gebenin değerlerinde ise değişim olmadığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 1. saat sonrası TOS değerlerinin, açlık durumu TOS değerlerine göre yüksek olmasına karşın (1.Saat TOS>Açlık TOS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.42; p:0.66).

TOS değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yüklemesi 2. saat sonrası TOS değerleri ile açlık TOS değerleri incelendiğine 23 gebenin değerlerinde düşüş görülürken, 27 gebenin TOS değerlerinin arttığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2. saat sonrası TOS değerlerinin, açlık durumu TAS değerlerine göre düşük olmasına karşın (2.saat sonrası TOS<Açlık TOS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.22; p:0.82).

TOS değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yüklemesi 1.saat sonrası TOS değerleri ile 2.saat sonrası TOS değerleri incelendiğinde 22 gebenin değerlerinde düşüş, 26 gebenin değerlerinde artış, 2 gebenin değerlerinde ise değişim olmadığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2.saat sonrası TAS değerlerinin, 1.saat sonrası TOS değerlerine göre düşük olmasına karşın (2.saat sonrası TOS<1.saat sonrası TOS) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.03; p:0.97).

OSI değerleri incelendiğinde, açlık durumu ve 75 gr glukoz alımı 1. saat sonrasında 24 gebenin OSI değerlerinin düştüğü, 19 gebenin OSI değerlerinin arttığı, 7 gebenin değerlerinde ise değişim olmadığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 1. saat sonrası OSI değerlerinin, açlık durumu OSI değerlerine göre yüksek olmasına karşın (1.Saat OSI>Açlık OSI) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.12; p:0.99).

OSI değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yüklemesi 2. saat sonrası OSI değerleri ile açlık OSI değerleri incelendiğine 19 gebenin değerlerinde düşüş, 22 gebenin OSI değerlerinde artış, 7 gebenin OSI değerlerinin ise değişmediği görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2. saat sonrası OSI değerlerinin, açlık durumu OSI değerlerine göre

yüksek olmasına karşın (2.saat sonrası OSI>Açlık OSI) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.63; p:0.52).

OSI değerlerine ilişkin, 75 gr glukoz yüklemesi 1.saat sonrası OSI değerleri ile 2.saat sonrası OSI değerleri incelendiğinde 17 gebenin değerlerinde düşüş, 21 gebenin değerlerinde artış, 12 gebenin değerlerinde ise değişim olmadığı görülmektedir. 75 gr glukoz yükleme 2.saat sonrası OSI değerlerinin, 1.saat sonrası OSI değerlerine göre yüksek olmasına karşın (2.saat sonrası OSI>1.saat sonrası OSI) aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir (Z:-0.98; p:0.32).

GDM tanısı alan ve almayan gebelerin açlık durumları, birinci ve ikinci saatte plazmadaki OSİ değerlerine ilişkin değerler ve bu değerlerin karşılaştırılmasına ilişkin Mann Whitney-U testi sonuçları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. GDM tanısı alan ve almayan gebelerin OSI değerlerinin karşılaştırılması

	N	Açlık OSI			1. Saat OSI			2. Saat OSI		
		Sıra Ort.	Sıra Top.	U ve p değeri	Sıra Ort.	Sıra Top.	U ve p değeri	Sıra Ort.	Sıra Top.	U ve p değeri
GDM Tanısı Alan	19	23.89	454	U:264.00 0 p:0.538	24.13	458.5	U:268.50 0 p:0.600	22.92	435.5	U:245.50 0 p:0.318
GDM Tanısı Almayan	31	26.48	821		26.34	816.5		27.08	839.5	

Tablo 13’te GDM tanısı alan ve almayan gebelerin açlık durumları ve glukoz yüklemesi sonrası birinci ve ikinci saatteki plazmadaki OSI değerlerine ilişkin ortanca üzerinden yapılan karşılaştırmada GDM tanısı alan gebelerin açlık durumu OSİ değeri:23.89; GDM tanısı almayan gebelerin açlık durumu OSİ değeri:26.48 olarak bulunmuştur. GDM tanısı alan ve GDM tanısı almayan gebelerin açlık OSI değerlerinin istatistiksel açıdan farklılaşmadığı görülmektedir (p:0.538).

75 gr Glukoz yüklemesi sonrası GDM tanısı alan gebelerin birinci saatteki OSI değeri:24.13; GDM tanısı almayan gebelerin OSI değeri:26.34 olarak bulunmuştur. 75 gr glukoz yüklemesi sonrası GDM tanısı alan ve GDM tanısı almayan gebelerin birinci saat OSI değerlerinin istatistiksel açıdan farklılaşmadığı görülmektedir (p:0.600).

75 gr Glukoz yüklemesi sonrası GDM tanısı alan gebelerin ikinci saatteki OSI değeri:22.92; GDM tanısı almayan gebelerin OSI değeri:27.08 olarak bulunmuştur. 75 gr glukoz yüklemesi sonrası GDM tanısı alan ve GDM tanısı almayan gebelerin birinci saat OSI değerlerinin istatistiksel açıdan farklılaşmadığı görülmektedir (p:0.318).



5. TARTIŞMA

DM, insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir metabolik hastalıktır. GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan DM türü olarak bilinir (123). GDM prevalansı popülasyonun tip 2 diyabet prevalansı veya etnik kökeni ile doğrudan orantılıdır. Gebeliklerin %6-7 kadarının diyabet ile komplike olduğu tahmin edilmektedir ve bu olguların yaklaşık %90'ı GDM'li kadınları temsil etmektedir (124). Gebeliğin seyri esnasında anne karnındaki fetusun gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glukoz metabolizmasında birtakım değişiklikler olur. Bu değişikliklerden en önemlisi artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en çok 24. gebelik haftasından itibaren rastlanır. Bu da insülinin kan glukozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan HPL'nin bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır, dolayısıyla GDM taraması için 24-28. haftalar önerilmektedir (125, 126).

GDM'nin hem anne hem de fetus üzerine kısa ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olması nedeniyle, özellikle yüksek riskli popülasyonun belirlenmesi ve önleyici yaklaşımların geliştirilebilmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. GDM riskini artıran modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen bir takım risk faktörleri mevcuttur. Maternal yaş, etnik köken, parite (doğum sayısı), diyabetik aile öyküsü, önceki gebeliklerde GDM ve makrozomik doğum öyküsü modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak sayılabilir. Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında ise sigara, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve gebeliğe başlamadan önceki kilo sayılabilir. 20136 gebenin dahil edildiği GDM riski ve yaşam tarzını değerlendiren bir çalışmada düşük risk olarak kategorize edilen sigara kullanmayan, haftalık 150 dakikadan fazla fiziksel aktivitesi olan ve sağlıklı beslenen (5. Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeks-2010'a göre) gebelerde diğer tüm gebeliklere kıyasla %41 daha düşük GDM riski saptanmıştır. Ayrıca dördüncü risk faktörü olarak gebelik öncesi VKİ <25 kg/m² olması eklendiğinde GDM riskinin %52 azaldığı gösterilmiştir. En güçlü bireysel risk faktörü olarak gebelik öncesi VKİ bulunmuş; hatta VKİ normal sınırın üstünde bile olmasının GDM riskini arttırdığı rapor

edilmiştir. Ayrıca gebelik öncesi aşırı kilo/obezite için atfedilen risk (etken pozitif insidans-etken negatif insidans) %28 iken, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme için %10 ve %12, sigara için %3 olarak rapor edilmiştir (127).

İnsülinin keşfine kadar diyabetik gebelerde mortalite %30'larda ve infant mortalitesi %90'larda iken, günümüzde hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, gelişen tedavi ve takip yöntemleri ile birlikte perinatal mortalite oranları genel popülasyona benzer oranlara ulaşmıştır (128, 129).

GDM'li kadınlar gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen ile doğum ve onunla ilişkili komplikasyonlar için yüksek risk taşımaktadırlar (130). Ayrıca bu kadınlar yaşamlarının ileri dönemlerinde artmış tip 2 DM gelişme riskine sahiptirler. GDM'li kadınların %50 kadarında gebelikten sonraki 22-28 yıl içerisinde diyabet gelişebileceği tahmin edilmektedir (131).

GDM'li kadınların bebeklerinde makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, operatif doğum, omuz distosisine bağlı doğum travması riski artmıştır. Maternal hiperglisemi ve fetal makrozomi arasındaki ilişki, diğer komplikasyonlar ile birlikte Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasında doğrulanmıştır. Bu çok merkezli uluslararası çalışma maternal glukoz düzeyleri ile sezaryen doğum, doğum ağırlığının 95 persentilden büyük olması, klinik neonatal hipoglisemi ve fetal hiperinsülinemi arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiştir (83). GDM'de meydana gelen komplikasyonların gelişiminden glisemik kontrolün iyi sağlanamamış olması sorumlu tutulmaktadır. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile orantılıdır (4). İyi glisemik kontrol ile konjenital malformasyon ve perinatal mortalite oranı azalmaktadır (39, 40). Kan şekeri regülasyonu kötü olan gebeliklerde; fetal solunum sıkıntısı sendromu %31, fetal kardiyak septal hipertrofi %35-40 oranlarında görülebilmektedir (132). Polihidramniyos sonucunda preterm eylem daha sık görülmektedir. Kan şekeri kontrolü ileri derecede kötü olan gebelerde; fetal asidoz ve hipoksi sonucunda artmış fetal mortalite riski söz konusudur. Neonatal dönemde karşılaşılabilen sorunlar ise; hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve hipoglisemidir. GDM'li gebelerin çocuklarındaki uzun dönem komplikasyonlar tartışmalı olmakla birlikte adölesan dönemde; obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (133).

GDM'nin maternal ve fetal sağlık üzerine etkileri artan oranda ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen tanı metodları ve eşik değerler üzerinde uzun zamandır fikir birliği sağlanamamıştır. Otör kuruluşların yayınladığı kılavuzlar birbirinden oldukça farklıdır, rutin tarama için öneriler hepsinde değişmektedir. Sonuç olarak, GDM tanı ve taraması için evrensel bir uygulama henüz yoktur. Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilir. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr OGTT'ye dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr glukoz yükleme testi, eşik değerin aşılması durumunda 100 gr OGTT uygulanması esasına dayanır. Son zamanlarda yayınlanan HAPO çalışması ve ılımlı maternal hiperglisemi tedavisini değerlendiren iki randomize kontrollü çalışma, maternal hiperglisemi ve kötü perinatal sonuçlar arasındaki bağlantıyı değerlendirmeye çalışmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak IADPSG tarafından gebelikte diyabet tanı ve taraması için yeni bir kılavuz düzenlenmiştir. IADPSG kılavuzunun anahtar noktaları; evrensel olarak tüm gebelerin 24-28. gestasyonel haftalar arasında, yüksek riskli gebelerin ise PGDM tanısı için ilk muayenede 75 gr glukoz-2 saatlik OGTT ile taranmasını ve GDM tanısı için bireysel olarak yeterli anormal bir açıklık, 1. saat veya 2. saat PG konsantrasyonlarını içermektedir (134).

IADPSG 1998 yılında diyabet ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan HAPO çalışmasını planlamıştır. IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir (14). Bu çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gr OGTT yapılması, test eşik değerleri olarak AKŞ'nin ≥ 92 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥ 180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥ 153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozuksa GDM tanısı konulması önerilmiştir (14). Tanı kriterlerinin yeniden belirlenmesi, GDM tanısı alan hastaların sayısında artışa neden olmaktadır. Bu çalışma ile GDM tanısı alan hasta sayısı yüksek olmasına karşın, tanı konulan hastaların %90'ında diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile tedavinin mümkün olduğu ve dolayısı ile IADPSG kriterlerinin uygulanabilir olduğunu savunulmaktadır (14, 135).

Risk gruplarına göre taramayı tercih eden, aynı zamanda daha uygun maliyetli ve iyi tanımlanmış bir tarama aracı olarak 50 gr glukoz yükleme testini takiben, anormalse ise 100 gr OGTT'yi destekleyen IADPSG karşıtları vardır. ACOG, IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek üzerine olan kötü sonuçları düzeltileceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek bu kriterlere karşı çıkmaktadır (22). ADA yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini savunmakta iken, 2010 yılından itibaren GDM tanısı için DSÖ ve IADPSG gibi tek basamaklı yaklaşımın (75 gr-2 saatlik OGTT) kullanılmasını önermektedir. Ancak 75 gr-2 saatlik OGTT' de GDM tanısı için eşik değerlere ulaşan veya aşan en az 2 iki değer varlığını şart koşmaktadır; IADPSG ise tek değer yüksekliği ile GDM tanısı konulabileceği görüşündedir. DSÖ ise GDM tanısı için tek basamaklı-75 gr OGTT kullanılmasını desteklemekte ancak açlık PG ≥ 126 mg/dl veya 2. saat PG ≥ 200 mg/dl olması halinde GDM tanısı konmasını önermektedir. Ayrıca 2. saat PG'nin 140-199 mg/dl değerlerinin ise bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilmesi ve bu gebelerin de GDM gibi takip ve tedavi edilmesi görüşündedir (136). İngiltere'de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Mart 2008'de güncellenmiş kılavuzunda, GDM tanısı için DSÖ kriterlerinin kullanılmasını desteklemektedir (137).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitü (National Institutes of Health, NIH) uzmanları ise Mart 2013'te toplanan GDM tanısı için Uzlaşım Konferansı'ndan sonra yayınladıkları bildiriye, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıt olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini önermişlerdir (22).

ABD'de IADPSG kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalar pregestasyonel tip 2 DM ve GDM tanısının zamanında ve doğru olarak konulabileceğini, ancak diyabet tanısı alan kadınların sayısının yaklaşık üç katına çıkacağını göstermiştir. IADPSG kriterlerine göre GDM prevalansının yaklaşık %18 olduğu ve potansiyel olarak çoğu gebe kadın için maliyetin arttığı rapor edilmiştir (138). Türkiye'de ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik

ve sosyal sorunları arttırabileceğine işaret ederek; iki tanı yönteminin karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. TEMD kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar iki aşamalı, 50 gr glukoz yükleme ile tarama ve ardından 2 saatlik-75 gr ile OGTT ile tanı yaklaşımına devam edilmesini önermektedir. Ayrıca 2 saatlik-75 gr ile OGTT'de GDM tanısı için en az iki değerin pozitif olması gerektiğini vurgulamaktadır (88).

GDM tedavisinin primer ve sekonder gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran 2005'te yapılan Avustralya Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntolerans çalışması (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women, ACHOIS) GDM tedavisi için ilk geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmadır. ACHOIS çalışmasında GDM tedavisi ile perinatal ölüm, omuz distosisi, sinir hasarı ve kırıkları içeren doğum travmalarının oranlarında azalma sağlanmıştır. Tedavi ayrıca LGA infant sıklığını %22'den %13'e ve 4000 gr üzerinde doğum sıklığını %21'den %10'a düşürmüştür. Maternal kötü sonuçlardan olan preeklampsi tedavi ile anlamlı oranda azalmıştır (%18'e karşın %12) (4). Bu çalışmayı 2009 yılında yapılan Eunice Kennedy Shriver Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Maternal-Fetal İlaç Örgütü'nün randomize kontrollü, ılımlı GDM'si olan 958 kadının tedavi çalışması takip etmiştir. Primer perinatal kötü sonuçların (perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, yükselmiş umbilikal kord C- peptid düzeyi ve doğum travması) sıklığında farklılık olmamasına rağmen, tedavi ile daha düşük LGA infant sıklığı, daha düşük 4000 gramı aşan doğum ağırlığı oranı ve azalmış neonatal yağ kitlesini içeren sekonder kötü sonuçlarda bazı önemli farklılıklar gözlenmiştir. Tedavi alan gebelerde sezaryen ile doğum, omuz distosisi ve hipertansif bozukluklar anlamlı oranda azalmıştır (139). Bu çalışmalara dayanarak GDM tanısı alan kadınlar fetal ve maternal komplikasyonların azalması için diyetle veya gerektiğinde insülin ile tedavi edilmelidir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda GDM'de fetüs ve anneye ait komplikasyonların patogeneğinde fetal hiperglisemi, maternal hiperlipidemi ve hiperinsülinemi ile plasenta endotel disfonksiyonu ile birlikte oksidatif stresin artışının olduğu belirtilmiştir (140-142). Hipergliseminin oksidatif stres ile ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 143, 144). Uzamış oksidatif stresin ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı durumda diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (142, 144-146).

Yaşamın sürdürülmesi için moleküler oksijen gereklidir. Vücut tarafından tüketilen oksijenin %1-3 ü Reaktif Oksijen Türleri (ROT) 'ne dönüşür. ROT oluşumu toksik olabilir (147). İnsanlar pek çok karsinojene maruz kalsa da en belirgin olanları oksijen ve nitrojen kaynaklı ROT ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olarak bilinen reaktif türlerdir. İnsan vücudunda ROT ve RNT oluşumu çeşitli makromoleküllerde özellikle de plazma membranında oksidatif hasar oluşturur. Bunun sonucunda da kanser, koroner vasküler hastalık, diyabet gibi oksidatif stres aracılı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar (148).

GDM'de insülin duyarlılığında azalma ve glukoz konsantrasyonunun artması oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir. GDM'li gebelerde oksidatif stres ile ilişkili çalışmalar sınırlı sayıda yapılmış olup, oksidatif stres ile ilişkili mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (141, 142, 146, 149, 150). Önceki çalışmalar daha çok kronik hipergliseminin kan ve doku üzerine oksidatif stres etkisi üzerineyken, çalışmamızda gebelerde akut hipergliseminin oksidatif stres üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamızda GDM tanısı konulan gebelerde de glukoz yüklemesi ile beraber oksidatif stres artışı saptanmamıştır. Oussama ve arkadaşları; GDM hastalarında, antioksidan seviyelerinin azalmasına bağlı oksidatif stresin artışı tespit etmişlerdir (113). Ayrıca Chouglan ve arkadaşlarının GDM'li gebeler ile normal gebelerin plasentalarındaki oksidan ve antioksidan seviyelerinin ölçümüne dayanan çalışmasında da iki grup arasındaki antioksidan seviyelerinde bir fark görülmemiştir (102).

Diyabette oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (7, 8, 151). Çalışmamızda oral glukoz yükleme ile oluşturulan akut hiperglisemi, akut dönemdeki oksidatif stres artışı açısından anlamlı bulunmamıştır. Ancak kontrolsüz GDM'de oluşan kronik hiperglisemi, birçok çalışmada incelenmiş ve kronik oksidatif stres oluşumuyla ilişkili bulunmuştur. Kronik hiperglisemide serbest radikallerin üretimi artmaktadır. Bu radikaller çeşitli hücresel strese duyarlı hücre içi sinyal ileti yollarının (NF-kB, p38 MAP kinaz, Jun NH2-terminal kinaz/stresle akvite olan protein kinaz) etkilenmesi suretiyle doğrudan doku hasarına neden olurlar (143). Artan ROT üretimi ve antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu hastalık şiddetinin arttığı belirtilmiştir (141, 142).

Ceriello ve arkadaşları 1998 de OGTT sırasında çeşitli oksidatif stres markerları ve antioksidan ürünlerin ölçümüne dayalı bir çalışma yapmış ve oksidatif stres markerlarının değişmediğini ancak antioksidan ürünlerin azaldığını saptamışlardır (151). Diyabetik olan kadınların yanı sıra diyabetik olmayan kadınlarda plazma antioksidan ürünlerin önemli bir azalma ile hızla artan glisemiye eşlik edildiğini görmüşlerdir. Böylece akut hiperglisemi sırasında antioksidan kapasitenin tüketimine yol açan oksidatif stresin oluştuğunu görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise buna karşı olarak akut hiperglisemi, antioksidan ürünlerin azalmasına neden olmamıştır. Ancak Ceriello ve arkadaşlarının çalışması gebe olmayan hastalar üzerindedir. Normal koşullarda oluşan lipid peroksidasyonunda devreye giren antioksidan sistem, gebelikte de aynı şekilde rol almaktadır. Yapılan çoğu çalışmada serum antioksidan aktivitesinin lipid peroksidasyonundaki artış oranında arttığı tespit edilmiştir (152). Bilindiği üzere gebelikte antioksidan düzeyinin; gebeliğin ilk trimesterinde yaklaşık %50, son trimesterinde ise %80-90 oranında arttığı ve gestasyonel periyodun sona ermesiyle birlikte tekrar düşüşe geçmektedir (153, 154). Bu nedenlerle çalışmamızda total antioksidan ürünlerin azalmamasının, gebelikteki antioksidan sistem değişimine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamız gebelikteki 75 gr OGTT sırasında akut gelişen oksidatif stresin araştırılması açısından özgün bir çalışmadır. Tip 2 DM'da oksidatif stresin etkili olduğu pekçok çalışmada ileri sürülmüştür (152,155-157). Oksidatif streste serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulduğu bilinmektedir. DM'de de düşük insülin duyarlılığı ve yüksek glukoz düzeylerinin oksidatif stresi tetiklediği düşüncesi mevcuttur. GDM'de bu mekanizmayı inceleyen çalışmalar sınırlıdır (102, 113, 158, 159).

Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada ise gebelikte yapılan 50 gr glukoz tarama testi ve 100 gr glukoz tolerans testinin maternal oksidatif statusa etkisi araştırılmış ve sonuç olarak hem 50 gr glukoz tarama testi sırasında hem de 100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSİ değişimi anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu testler sırasında oluşturulan akut hipergliseminin, oksidatif stresi de akut dönemde arttırmadığı saptanmıştır. Ayrıca GDM saptanan gebelerde de 50 gr glukoz tarama testi ve 100 gr OGTT sırasında akut maternal oksidatif stres oluşmadığı saptanmıştır (160).

Bizim alışmamızda da; gebelik sırasındaki akut hipergliseminin, oksidatif statusa etkisi değerlendirilmiş ve glukoz tolerans testi sırasında akut gelişen bir oksidatif stres artışı istatistiksel olarak saptanmamıştır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız; 24-28. gestasyonel haftalarda 75 gr OGTT yapılan 50 gebe üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda bu test sırasında gebe kadınlarda iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin, akut dönemde oksidatif stres oluşumuna etkisini belirlemeyi amaçladık. Bu nedenle 75 gr OGTT sırasında gebelerin açlık plazma kanındaki TAS, TOS ve OSİ değerlerini gebelerin 1. Saat ve 2. Saat TAS, TOS ve OSİ değerlerini ayrı ayrı karşılaştırdık. Ayrıca bu testler sırasında GDM tanısı alan 19 gebenin de eş zamanlı TAS, TOS, OSİ değerlerini GDM olmayan gebelerle karşılaştırdık.

1) 75 gr OGTT yapılan gebelerin, sekiz saat açlık ve oral 75 gr glukoz alımı sonrası bakılan 1. saat ve 2. saat TAS, TOS değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Sonuç olarak 75 gr OGTT yapılan gebelerde gebeye verilen glukozun, akut dönemde oksidatif stres oluşturmadığını saptadık.

2) GDM tanısı alan ve almayan gebeleri akut oksidatif stres gelişimi açısından karşılaştırdığımızda, TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir.

3) Çalışmamızda; 24-28. gestasyonel haftalarda GDM açısından uygulanan bu test ile iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin, eş zamanlı olarak oksidatif stresi artırmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular sonucunda glukoz yüklemesi ile oluşturulan akut maternal hipergliseminin, eş zamanlı olarak akut oksidatif stresi artırmadığını göstermiş bulunmaktayız. Bu araştırma, glukoz yüklemesi ile maternal oksidatif stres oluşup oluşmadığını araştırmak için, oksidatif stres belirteçleri ile yapılacak sonraki çalışmalara bir ön kaynak olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. National Diabetes Information Clearinghouse: National Diabetes Statistics 2011. Accessed June 6, 2013. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics>.
2. Modern Tıp Seminerleri, Diabetes Mellitus, Edt Gedik O., Akalın S., Gebelik ve Diabet, Güneş Kitapevi Yayınları Ankara, 1989, 149-162.
3. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21:103-13.
4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women, Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 24: 2477-86
5. Nilgün A, Aylın S, Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish Journal of Biochemistry* 2006;31(2);51-56
6. Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi değisi* 2005;3 30-39
7. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes (1991). *Diabetes*; 405–12, 40
8. Andersson, Karl-Erik. Oxidative stress and its possible relation to lower urinary tract functional pathology. *BJU international*, 2018, 121.4: 527-533
9. Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. *Nutr Rev* (1997); 55:44-52.
10. Kamath U, Rao G, Raghobama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stres in gestational diabetes. *Acta Pediatr.* 1998;87:676-679
11. Kharb S. Lipid peroksidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 (2):113-6
12. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2): B167.

13. Metin A, Göksun A. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş Kitabevi 2003; 2279-331
14. 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.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
16. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
17. 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.
18. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.
19. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S, Shafirir E. The Placenta in diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G, de Leiva A, Langer O. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. New York: Martin Dunitz 2003:126–49.
20. 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.
21. Mark B, Landon MD, Wanda K, Nicholsan MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin*. No:137. 2013:406-416.
22. VanDorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. Diagnosing gestational diabetes mellitus. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *NIH Consensus State Sci Statements* 2013; 29(1):1–30.

23. Oğuzöncül AF, Güngör Y, Açık Y, Güngör L. Elazığ Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Sağlık Ocağına Bağlı Populasyona Ait Gebelerde Gebelik Diabeti Taraması. <http://www.dicle.edu.tr/~halks/m136.htm/> 7.02.2008.
24. Tanir HM, Sener T, Gürer H, Kaya M. A Ten-Year Gestational Diabetes Mellitus Cohort At a University Clinic of The MidAnatolian Region Of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005 ve 32(4):241-4.
25. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ve 103:176-85.
26. Pettitt JD, Bennett PH, Knowler WC. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985; 34: 119-22.
27. Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 1982; 5: 24-37.
28. Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics.* McGraw-Hill Companies 2001; 21: 567-618.
29. Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill Companies 2008; 17: 2275-304.
30. Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Diabetes.* *Williams Obstetrics;* 2014:955-1146.
31. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol* ve 1: 45-54, 1991.
32. Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al ve Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27: 84-87, 2004.
33. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al: Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 45: 36, 2002.

34. Yanit KE, MD, Snowden JM, Cheng WY, et al. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4): 333-44.
35. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:364-69.
36. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:901-4.
37. William N. Eds: James R. Scott, Philip J. Diabetes Mellitus in Pregnancy *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* JB Lippincott Co. Philadelphia USA 1997; 7: 343-50.
38. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, et all. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 644-76.
39. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn D. A, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1069-73.
40. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-6.
41. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal gHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-25.
42. Decherney A.H, Nathan L, Laufer N, Roman A.S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology* 2014:1019-23.
43. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 89: 1217-1220, 2003.,68-.
44. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K: Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 54: 171 –182, 1996.

45. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa: 435-450, 2006.
46. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Obstet Gynecol* 2003;101: 380–92.
47. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 9–14.
48. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? *N Engl J Med* 1996; 275: 1165–70.
49. Virjee S, Robinson S, Johnston G. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med* 2001; 94: 502-9.
50. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 954-7.
51. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. *Obstetrics and gynecology*. 2016 Nov;128(5):e195.
52. Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Am J Obstet Gynecol* 1997;89: 643–7.
53. Moore TR. A comprassion of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.2002; 186:641-55.
54. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 162-182, 2002.
55. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Mellitus Care* 2004; 27: 88-90.

56. Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion No: 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 113-1419.
57. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2009; 32: 13.
58. 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.
59. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911-6.
60. Langer O. Obesity or diabetes: which is more hazardous to the health of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;1-5
61. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring. *Immunometabolism* 2013;1:1-9.
62. 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.
63. 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.
64. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree 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.
65. Hedderston MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010; 115:597-604.
66. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119:560-5.
67. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2069-207.

68. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 198(4):409-16.
69. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
70. ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:331-339.
71. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1-167
72. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degree of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102:850-6.
73. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43: 99-105.
74. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73: 557-61.
75. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:798-802.
76. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifthy International Workshop Conference on gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 (Suppl-2):2007;251-60.
77. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2005-9.

78. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 68: 362–5.
79. Donovan L, Hartingling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational Diabetes: a systematic review for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159: 115-22.
80. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):62-69.
81. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 118:751–3.
82. American Collage of Obstetricians and Gynecologist: Gestational diabetes Mellitus Practice Bulletin No: 137 *Obstet Gynecol* 2013; 122: 406-16.
83. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR. The HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.
84. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(suppl 1):81-90.
85. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013; 98:4227-49
86. ACOG practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. Committee on Practice Bulletins–Obstetrics *Obstet Gynecol* 131:22, e49-e64, 2018.
87. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1): S1-93.
88. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2014: 27-8.

89. Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:1237–41.
90. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25:241–44.
91. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:604–7.
92. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care* 2009; 32:996–1000.
93. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No: CD004225.
94. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evidence Report/ Technology Assessment No.162. AHRQ Publication No. 08-E004. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
95. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157:63-6.
96. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *MiG Trial Investigators* [published erratum appears in *N Engl J Med* 2008; 359:106]. *N Engl J Med* 2008; 358:2003–15.
97. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:55–9.
98. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:193–205. (Metaanalysis).

99. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:134–9.
100. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009; 361:1339–48.
101. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:171-80
102. Coughlan MT, Vervart PP, Permezel M. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2004; 25:78-84
103. AYALA, Antonio; MUNOZ, Mario F.; ARGÜELLES, Sandro. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 2014.
104. Cederberg J, Basu S, Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001; 44:766-74.
105. Sinclair A.J. Barnett A. H. Lunec J.L. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.*, 1990 ve 43:334-344.
106. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity In Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 22(2-3), 95-98. 1994.
107. Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochemical Pharmacology* 1993. 45(3), 5 , 539-542.
108. Hasan K, Namık D. Gebelikte ve postpartum erken dönemde serbest radikal oluşumu ve antioksidan enzim düzeyleri. *SDÜ Tıp Fakültesi dergisi*.1996 3(4) 67-70.
109. Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N. An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *G . General Pharmacology*. 1988 30(3), 399-401.

110. Dalle-Donne I, Giustarini D. A protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003 ve 34:367-70.
111. Gutteridge J.M.C. Lipid peroksidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Biochem*, 1995 ve 41:12, 1819-27.
112. Fridovich I, Kono Y. Isolation and characterization of the pseudocatalase of *Lactobacillus plantarum*. 1983 *The Journal of Biological Chemistry*. Vol.258 No:10.6015-6019.
113. Oussama G, Jean-Marc A, Kadiri A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Research*. September 2007 164- 171.
114. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612–628, 2004.
115. Bingöl S, Aydın S. Free radicals. *Medical Journal of Ankara Hospital*. 1993; 28:2, Supp.1.
116. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004 ve 37:277-85.
117. Bártfai L, Bártfai Z, Nedeczky I, Puho EH, Bánhidly F, Czeizel AE. Rate of preterm birth in pregnant women with vitamin E treatment: A population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Jun 1;25(6):575-80.
118. Combs GF, Jr Ph D. (1998). *The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. Second Edition Academic Pres.
119. Üstündağ B, Çay M, Özercan İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. (1996). Streptozotosinle deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda Vitamin E'nin kan glukoz düzeyi ve nefropatik komplikasyonlar üzerindeki etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 1:2.73-78.
120. Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja RN. Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2007 Oct 1;86(10):1175-80.

121. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clinical endocrinology*. 2002 Nov;57(5):609-13.
122. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* (2005); 38:1103-11.
123. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2003.(suppl 1):26
124. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Hospitalizations related to Diabetes in Pregnancy, 2008. HCUP Statistical Brief 102. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. Retrieved April 24, 2012.
125. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
126. Engelgau MM: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20:785-791
127. Cuilin Z, Deirdre K.T, Chavarro JE, Wei Bao, Sylvia H Ley, Frank B.H. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study *BMJ* 2014;349:5450
128. Jovanovic L. Diabetes mellitus and pregnancy. In: Becker KL (ed). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1451-68.
129. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N, No Diabet Pregnancy Survey S. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG- an International Journal of Obstetrics and*
130. Yogev 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.

131. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 365.e1–e8.
132. 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 ve 117:218-24.
133. Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000 ve 1249-54., 23:.
134. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice&Resarch Clinical Endocrinology&Metabolism* 2010; 24:133-45.
135. Standards of Medical Care in Diabetes (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): 11-61.
136. Gabir MM, Hanson RL, Dabella D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1108–195.
137. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336:714-17.
138. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, et al. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 326.e1-9.
139. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1456-62.
140. Lappas M, Hiden U, Desoye G et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15:3061–3100.
141. Clapes S, Fernandez T, Suarez G. Oxidative stress and birth defects in infants of women with pregestational diabetes. *MEDICC Review*. 2013; 15:37-40.

142. Lopez-Tonico C, Roca M, Garcia-Valero A et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2013; 50:201-8.
143. Koca C, Altan N, Dinçel AS et al. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2008; 6:99-107.
144. Kundu D, Roy A, Mandal T et al. Relation of iron stores to oxidative stress in type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract.* 2013; 16:100-3.
145. Ugwuja EI, Akubugwo EI, Ejikeme BN. Plasma copper and zinc in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *Pakis J Nutri.* 2010; 9:861-4.
146. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem.* 2004; 37:293-8.
147. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(9): 567–579.
148. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82(2): 291–295.
149. Murthy KS, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of oxidative stress and proinflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus and their correlation with pregnancy outcome. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2018 Jan; 22(1):79.
150. Kharb S, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation in Gestational Diabetes. *J Obstet Gynecol Ind.* 2001; 51: 51-2.
151. Ceriello A, Giugliano D. Oxidative stress and diabetic complications. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2nd edn. Chi chester: John Wiley & Sons, 1997: 1453–61.

152. M.M. Kesavulu. B. Kameswara. R. Giri. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 53 (2001) 33–39
153. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ve 165:1701-4.
154. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005 Jan 10;118(1):47-51.
155. M.M. Kesavulu. R. Giri. B Kameswera. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvasculer complications. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 2000, 26, 387-392
156. Vadde Ramakrishma. Rama Jailkhani. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* (2008) 45:41–46
157. Jorge L. Ble-Castillo. Elizabeth Carmona-Diaz. Effect of a-tocopherol on the metabolic control and oxidative stres in female type 2 diabetics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59 (2005) 290–295
158. Melinda T, Coughlan M, Harry M. Repression of oxidant induced nuclear faktor-kB activity mediates placental cytokine responses in gestational diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89(7) :3585-3594
159. Martha L, Michael P. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89(11): 5627-5633
160. Özaydın Dilara, Gebelikte Yapılan 50 Gr Glukoz Tarama Testi ve 100 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Oksidatif Statusa Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/07/2018
TOPLANTI NO : 2018/14

KARARLAR :

- 1- Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-149-06/06 Protokol no'lu "Gebelerde Yapılan 75 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Plazma Oksidatif Statusa Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.