

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

**GEBELİKTE YAPILAN 50 GR GLUKOZ TARAMA TESTİ VE 100 GR GLUKOZ
TOLERANS TESTİNİN MATERNAL OKSİDATİF STATUSA ETKİSİ**

Dr. Dilara ÖZAYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

ZONGULDAK
2018

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

**GEBELİKTE YAPILAN 50 GR GLUKOZ TARAMA TESTİ VE 100 GR GLUKOZ
TOLERANS TESTİNİN MATERNAL OKSİDATİF STATUSA ETKİSİ**

Dr. Dilara ÖZAYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

ZONGULDAK
2018

TEZ ONAY TUTANAĞI

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

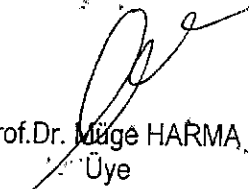
Tez Başlığı : Gebelikte Yapılan 50 Gr Glukoz Tarama Testi ve 100 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Oksidatif Statü Etkisi

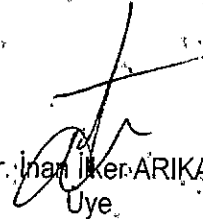
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Dilara ÖZAYDIN


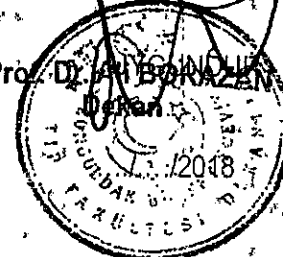
Tez Savunma Tarihi : 19/10/2018

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA


Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Müge HARMA
Üye


Prof.Dr. İnan İker ARIKAN
Üye


Prof. Dr. Ayhan ÖZKAN
Üye


ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgisi, tecrübesi ve cerrahisi ile her zaman kendime örnek aldığım iyi bir uzman olarak yetişmemi sağlayan, disiplini öğreten, zor durumlarda arkamda olduğunu bilerek güven duyduğum, tez hazırlık sürecinde sabırla ve özveriyle desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet İ HARMA'ya; bu zorlu süreçte her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, sevgisini ve şefkatini hayatımın her döneminde hissedeceğim, asistanı olmaktan gurur duyduğum çok kıymetli hocam Prof. Dr. Müge HARMA'ya; uzmanlık eğitimim süresince cerrahi bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, hasta değerlendirirken tıbbi bilgi birikiminin yanında insani değerlerin de kıymetini öğreten değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'e, her zaman güven veren, medikolegal bilgi birikimiyle ve hasta-doktor ilişkisi ile örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Aykut BARUT'a; obstetrik ve jinekolojik ultrasonografi konusunda bilgi ve tecrübelerini sabırla ve özveriyle paylaşan bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. İnan İlker ARIKAN'a, uzmanlık eğitimimin kısıtlı bir süresinde çalışma fırsatı bulduğum ancak bilgi ve tecrübeleriyle her zaman destek olan çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi. Adile Yeşim AKDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL'e,

Biyokimyasal verilerin toplanması, çalışılmasında desteklerinin esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Murat CAN'a ve tezimin istatistik aşamasında çalışmama yaptığı katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum, uzmanlık eğitimimde klinik ve cerrahi yol göstermeleriyle birlikte, dost olarak sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim çok sevgili Op. Dr. Tuba ZENGİN AKSEL, Op. Dr. Rahşan EYÜP DOĞAN, Op. Dr. Rabia BAŞER AÇIKGÖZ ve Dr Selen SEYHAN BAYDAĞ'a;

Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca yardımlarını benden esirgemeyen ve kendileriyle çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, hemşire ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Tüm bu süreçte destekleri ile hep yanımda olan, benimle birlikte yorulup benimle birlikte sevinen uzmanlığımın ve kişiliğimin mimarı çok sevgili annem ve babama,

Benim yol göstericim, tüm eğitim hayatımı borçlu olduğum, her zaman yanımda olan canım ablam Arzu SARITAŞ ve onun kadar bana destek ve kardeş sevgili eşi İsmail Cem SARITAŞ'a,

Varlığı hep huzur veren, sevgisi ile içimi aydınlatan, tanıdığım günden bu yana her şeye başka bir gözle bakmamı sağlayan, hayatımı paylaşmaktan gurur duyduğum Hüseyin TAŞTAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara ÖZAYDIN

Zonguldak, 2018



ÖZET

Dilara ÖZAYDIN, Gebelikte Yapılan 50 Gr Glukoz Tarama Testi Ve 100 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Oksidatif Statusa Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018

Giriş-Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ilk defa farkedilen veya başlayan değişken şiddette karbohidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabetlide gebelik öncesinde diyabet yoktur. Bütün gebe kadınlar glukoz intoleransı yönünden taranmalıdır. Çünkü araştırmalar klinik özellikler veya geçmiş obstetrik hikâyeye dayanan selektif taramaların yetersiz olduğunu göstermiştir. Gebelere 24.-28. haftalar arasında, günün saati ne olursa olsun, 50 gr glukoz verilerek glukoz yüklemesi yapılmalıdır. Tanı glukoz tolerans testi sonucuna göre konur. GDM tanısı için 100 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Diyabette oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Biz çalışmamızda glukoz tarama testi ve OGTT sırasında oluşturulan akut hipergliseminin oksidatif statusa etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 1 Aralık 2017 ile 30 Eylül 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılmıştır. 24-28. gestasyonel haftalardaki 50 gr glukoz tarama testi yapılan 86 gebe ve 100 gr OGTT yapılan 20 gebenin test sırasında alınan kan plazmalarında ve aynı gebelerin aynı gün açlıklarındaki 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: Hem 50 gr glukoz tarama testi sırasında hem de 100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSİ değişimi anlamlı bulunmamıştır. Bu testler sırasında oluşturulan hipergliseminin oksidatif stresi arttırmadığı saptanmıştır. Ayrıca GDM saptanan gebelerde de bu iki tarama testi sırasında oksidatif stres oluşmadığı saptanmıştır.

Tartışma: Bizim çalışmamız gebelikteki glukoz tarama testi ve 100 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; Bu nedenle 50 gr glukoz tarama testi ve 100 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 edilmemediğini saptamış bulunmaktayız. Fakat daha fazla çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, 50 Gr Glukoz Tarama Testi, 100 Gr Oral Glukoz Tolerans Testi (Ogtt), Oksidatif Stres, Total Oksidan Status (Tos), Total Antioksidan Status (Tas), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

ABSTRACT

Dilara ÖZAYDIN, The Effect of 50 g Glucose Screening Test and 100 g Glucose Tolerance Test on Maternal Oxidative Status in Pregnancy. Bülent Ecevit Univesity Faculty Of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2018

Background: Gestational diyabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate intolerance of variable severity, which is first noticed in pregnancy or started during pregnancy. GDM patients did not have diyabetes before pregnancy. All pregnant women should be screened for glucose intolerance because, research has shown that selective screening based on clinical features or past obstetric history is insufficient. Around 24th to 28th gestational weeks, regardless of the time of the day, 50 g glucose should be given for screening. However, the diagnosis is made according to the result of the 100 g oral glucose tolerance test (OGTT). 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 glucose screening test and OGTT.

Methods: : Our study was performed between December 1, 2017 and September 30, 2018 in Zonguldak Bülent Ecevit University Health Practice and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic. Total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) levels in blood plazma, taken from 86 pregnant women who underwent 50 g glucose test and 20 pregnant women who underwent 100 g OGTT around 24th to 28th gestational weeks, was measured and 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 both the 50 g glucose screening test and 100 g OGTT were not significant. It was determined that hyperglycemia during these tests did not increase oxidative stress significantly. In addition, it was determined that there was no oxidative stress during these two screening tests in pregnant women with GDM.

Discussion: Our study is an original study in terms of the oxidative stress station with glucose screening test and 100 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.

Conclusion: : In our study, we found that glucose given to pregnant women during 50 g glucose screening test and 100g 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 Diyabetes Mellitus, 50 g Glucose Screening Test, 100 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.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	2
2.1.1. Patofizyoloji.....	2
2.1.2. Prevalans	3
2.1.3. Fetal Ve Maternal Etkileri	3
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	13
2.1.5. Tarama Ve Tani	14
2.1.6. Gebelikte Diyabetin Patofizyolojisi ve Oksidatif Stres	18
2.2. Oksidatif Stres	20
2.2.1. Serbest Radikaller	20
2.2.2. Hiperglisemi Aracılı Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Üretimi	21
2.2.3. Lipid Peroksidasyonu	21
2.2.3.1. Başlangıç	22
2.2.3.2. İlerleme	22
2.2.3.3. Sonlanma.....	22
2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemi	24
2.2.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD).....	25
2.2.4.2. Katalaz (CAT).....	25

2.2.4.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	26
2.2.4.4. E vitamini	27
2.2.4.5. Total Antioksidan Kapasite (TAC)	28
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Çalışma Popülasyonu	29
3.2. Örnek Toplama ve Laboratuar Analizi.....	29
3.2.1. Total Oksidan Status (TOS) ölçümü:.....	29
3.2.2. Total Antioksidan Status (TAS):	30
3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):	30
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKÇA	39
8. EKLER	50
Ek 1: Etik Kurul Kararı	50

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABTS	: 2,2'-Azino-Bis3-Etilbenzotiazolin-6-Sulfonik Asid
ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları Ve Doğum Derneği
AU	: Arbitrary Unit
ADA	: Amerikan Diyabet Örgütü
CAT	: Katalaz
C/S	: Sezaryen
Cu⁺²	: Bakır
DM	: Diyabetes Mellitus
EC-SOD	: Hücre dışı süperoksit dismutaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HAPO	: Hiperglisemi Ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar Çalışması
IADPSG	: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Örgütü
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

TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
TNF-alfa	: Tumor Nekroz Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidan Status
VKI	: Vükut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn⁺²	: Çinko



TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: GDM'nin fetüs yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları.....	4
Tablo 2: GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi	14
Tablo 3: Aşık tip 2 DM tanı kriterleri (76)	15
Tablo 4: Oral glukoz tolerans testi ile GDM tanı kriterleri.....	18
Tablo 5: GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri	18
Tablo 6: Antioksidanların hücresel yerleşimine göre sınıflandırılması (91).	24
Tablo 7: Çalışmaya katılan gebelerin demografik verileri.....	31
Tablo 8: 50 gr glukoz tarama testi sırasında oluşan TOS, TAS ve OSI seviyeleri	32
Tablo 9: 100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSI seviyeleri.....	32
Tablo 10: Çalışmamız sırasında GDM tanısı alan gebeler ile tanı almayan gebelerin OSI değerlerinin karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Serbest radikal hasarı sonucu MDA'nın oluşumu	23
Şekil 2: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.....	27
Şekil 3: Tokoferolün kimyasal yapısı	28



1. GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ilk defa başlayan veya teşhis edilen, değişken oranda karbohidrat intoleransı olarak tanımlanır (1). GDM’de gebelik öncesinde tanı almış diyabet öyküsü yoktur (2).

Bütün gebeler, glukoz intoleransı yönünden taranmalıdır, çünkü araştırmalar klinik özellikler veya geçmiş obstetrik hikayeye dayanan selektif taramaların yetersiz olduğunu göstermiştir (2). Gebelere 24.-28. haftalar arasında, günün saati ne olursa olsun, 50 gr glukoz verilerek glukoz yüklemesi yapılmalıdır. Venöz plazma glukozu bir saat sonra ölçülür. Bu değer 140 mg/dl’in üzerinde olması bir glukoz tolerans testi yapılması gereğine işaret eden eşik olarak kabul edilir. Tanı glukoz tolerans testi sonucuna göre konur. GDM tanısı için 100 gr ya da 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmalıdır. Son yıllarda gebelerin izlenmesindeki ilerlemeler, diyabetik annelerin tespiti, bebeklerinin mortalite ve morbiditesindeki azalmaya neden olmuştur. Karbohidrat toleransında hafif bir bozulma dahi perinatal mortalitede artışa yol açabilir.

Bildiğimiz gibi diyabetes mellitusun (DM) fizyopatolojisinde ve komplikasyonlarında oksidatif stresin de rolü vardır (3,4). Diyabette gözlenen oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (5-7).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı detoksifiye etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (7). 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 (8).

Bu çalışmada glukoz tarama testi ve OGTT sırasında oluşturulan akut hipergliseminin, oksidatif statusa etkisinin var olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında gelişen ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan karbohidrat intoleransıdır (9). Ancak bu tanımlama konsepsiyon öncesinde de var olan ama gebelikte ilk muayene ile tanı almış diyabet olasılığını dışlamaz. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelikte ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten, ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, "gestasyonel diyabet" terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; "aşikar diyabet" ya da "gebelikte diyabetes mellitus" terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (10-12).

2.1.1. Patofizyoloji

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekroz faktörü- 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. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (13). 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. Yağ dokusundan; adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Placenta da, adiponektin hariç, benzer bir sitokin

gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, GDM'li gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14, 15). Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir (16).

2.1.2. Prevalans

GDM prevalansı ABD'de %6-7 civarındadır (17). Türkiye'de GDM'la ilgili yapılan çalışmalarda prevalans %1,2 ile %4,5 arasında değişmektedir (19,20). GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genellikle tip 2 diyabet prevalansı ile paralel bir değişim göstermektedir. Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Ancak, artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir (21- 24). 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (25, 26).

2.1.3. Fetal Ve Maternal Etkileri

Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır (Tablo 1). Annenin açlık plazma glukoz (PG) düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça ya da OGTT birinci ve ikinci saat PG düzeyleri yükseldikçe, bu risklerde artış gözlenir (27, 28).

Tablo 1: GDM'nin fetüs yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

FETAL <ul style="list-style-type: none">• Konjenital anomali• Gelişme geriliği• Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz• Makrozomi• Erken doğum• Doğum travması
MATERNAL <ul style="list-style-type: none">• Spontan abortus• Hiperglisemi• Şiddetli hipoglisemi• Uç organ hasarı• Preeklampsi• İdrar yolu enfeksiyonu• Kronik anemi• Sezaryen doğum• Postpartum kanama• Postpartum doku enfeksiyonu
NEONATAL <ul style="list-style-type: none">• Respiratuar distress sendromu• Hipoglisemi• Hiperbilirubinemi• Hipokalsemi• Polisitemi• Ölüm

Maternal Komplikasyonlar

1) Akut Metabolik Komplikasyonlar

a)Hipoglisemi: Bu komplikasyon özellikle insülinle tedavi edilen diyabetik gebelerde sık görülen bir problemdir. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemezise bağlı kalori alımındaki azalma da hipoglisemi riskini arttırabilir (29).

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

Gebelikte ketoasidoz ve ciddi hiperglisemi, gebelik öncesi dönemdeki gibi tedavi edilir. Öncelikle hızlı ve yeterince yüksek miktarda sıvı replasmanı yapılırken, bunun yanı sıra insülin tedavisi ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi yapılır (30, 31).

2) Kronik Komplikasyonlar

Retinopati: Diyabetik retinopati, 24-64 yaş arasında görülen körlüğün en önemli nedenidir (32). Retinopati prevalansı, diyabetin süresi ile ilişkilidir; diyabetin süresi 5 yıl olduğunda %20-25, 10. yılda %50-70, 15. yıldan sonra %95 e ulaşır (33). Diyabetik retinopati, retinadaki kapiller hasarın derecesine göre preproliferatif ve proliferatif evre olmak üzere iki gruba ayrılır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülür. Proliferatif evrede ise neovaskularizasyon tipiktir (30).

Gebelik, mekanizması tam anlaşılmamış olmakla birlikte, diyabetik retinopatiyi ağırlaştıran bir durumdur. Bu yüzden diyabetik gebelere, gebelik öncesinde ve ilk trimesterde göz muayenesi yapılmalıdır. 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 (30, 32, 34).

Nefropati: Diyabet, son evre böbrek yetmezliğinin ana nedenidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %20-40' ında nefropati gelişir. Temelde kapiller harabiyetle ortaya çıkan glomerüloskleroz vardır. Diyabetiklerdeki nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. Hemogloblin A1c (HBA1c) düzeyi %10 u aştığında diyabetik nefropati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski %60' a kadar çıkar (30). Nefropati, 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması ile tanımlanır. 30-300mg/gün arasındaki değerler mikroalbuminüriyi gösterir ve nefropatinin ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur (35). Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkilerine karşılık, gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (36).

Nöropati: Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetin süresi ile nöropati riski artmaktadır. Mononöropati, simetrik polinöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç tipi vardır. Nadir olmasına rağmen bazı gebelerde diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilir; diğer bir form olan diyabetik gastropati gebelikte bulantı, kusma, beslenme problemleri ve glisemik kontrolün güçleşmesine neden olur (30).

Gestasyonel Komplikasyonlar

Preeklampsi: Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampsi diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (37). Pregestasyonel diyabeti olanlarda preeklampsi sıklığı diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat artmaktadır. Riski arttıran temel faktörler diyabetin süresi, nefropati ve kronik hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonların varlığıdır. White sınıflamasındaki klas B diyabetikler, diyabeti olmayanlarla benzer riske sahipken klas D, F, R de hipertansif komplikasyonlar artmıştır (38). Gestasyonel diyabetiklerde özellikle tanı 24. gebelik

haftasından önce konulmuşsa preeklampsi sıklığı, normal glukoz toleransı olan gebelere göre biraz daha fazladır (39).

Polihidroamnioz: Diyabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse normalden fazla miktarda amniotik sıvı oluşur. 2000 ml nin üstündeki değerler polihidroamnioz olarak tanımlanır. Polihidroamnioz, diyabetik gebelerin %10-20' sinde görülür. Diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, diyabetik gebelerde polihidroamnioz insidansının 30 kat arttığı görülmüştür (8). Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glukozürinin polihidramnioza yol açtığı düşünülmektedir. Diyabetik kadınlarda amniotik sıvı indeksinin, amniotik sıvıdaki glukoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır (40). Polihidramnioz; preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablatio plasenta riskini artırır.

Üriner Enfeksiyonlar: Gebelikte artan glomerüler filtrasyon hızına bağlı olarak yaklaşık 300 mg/gün glukozüri normal olarak kabul edilir. Diyabetik gebelerde bu miktar daha da artar. Hormonal etkilerle; idrar yollarında dilatasyon, şeker içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol açar. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diyabetik gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar (29).

Preterm Doğum: Fetal iyilik hali ve matüriteye dair testler yokken, açıklanamayan fetal ölümleri engellemek için, diyabetik gebelerde preterm doğum bilinçli olarak uygulanmaktaydı. Günümüzde bu uygulama terk edilmiş olmasına rağmen diyabetik gebelerde preterm doğum sıklığı yine de yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce varolan diyabet, preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Preterm eylem tedavisinde kullanılan beta mimetik tokolitik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse maternal plazma glukoz düzeyi daha sıkı kontrol edilmelidir (31).

Fetal Komplikasyonlar

İnsülinin 1922 de keşfi, obstetrik ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler diyabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi yaklaşık 30 kat azaltmıştır. Maternal öglisemiye sağlamadaki gelişmelerle diyabetik gebeler miada kadar takip edilebilmiş ve böylece iyatrojenik respiratuar distres sendromu oranları azalmıştır. Bütün bu gelişmelere karşın diyabetik gebelerdeki perinatal mortalite oranları, halen, diyabetik olmayanların yaklaşık iki katıdır (31).

Abortus: Diyabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemik kontrol yetersizse, spontan abort oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca klas C, D, F ye doğru diyabet ilerledikçe, abortus sıklığı artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemik kontrol ile abort riski normal popülasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse hasta daha sıkı takip edilmelidir (30, 31).

Konjenital Anomaliler: Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (30, 31, 41, 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 (41, 43). Hipergliseminin hangi mekanizma ile anomalilere neden olduğu net değildir. İnositol, prostaglandinler ve serbest oksijen radikallerinin fetal metabolizmayı etkilediği düşünülmektedir. Nitekim birer antioksidan olan E ve C vitamininin hayvan deneylerinde hiperglisemiye bağlı anomalileri azalttığı gösterilmiştir, benzer şekilde prostaglandinlerle de aynı sonuç görülmüştür (44). Gebeliğin 3.-6. haftaları embriyonun teratojenlere en duyarlı olduğu haftalardır. Eğer bu dönemde uygun glisemik kontrol sağlanırsa anomali oranları genel popülasyon seviyesine inebilmektedir. Gebe kalmayı düşünen diyabetik kadınlar bu konuda özellikle bilgilendirilmelidir (45).

Makrozomi ve LGA: Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 gr üzerindeki fetüsü tanımlar, ayrıca 4500 gr ve üstünü kabul eden kaynaklar da vardır (18). LGA ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persantilin üstünde olmasıdır (31, 46, 47). Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diyabetiklerde üç kat daha fazladır ve bu durum diyabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir (48, 49). Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diyabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (50, 51).

Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Maternal glukoz seviyelerinin yaklaşık %80 i fetusta da olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetusları daha fazla insülin sentezlerler. Fetusta insüline duyarlı; karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez. Benzer şekilde diyabetiklerdeki insülin rezistansı ve hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımını azalmakta ve dolaşımdaki artmış olan aminoasitlerin fetusa geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır (30) (52). Diyabetin yanı sıra iri bebek öyküsü, gebelik öncesi kilo, gebelikte alınan kilo, multiparite, erkek fetus, 40 haftayı geçen gebelikler, maternal boy ve 100gr OGTT si negatif, ancak 50gr taraması pozitif olması makrozomi için diğer risk faktörleridir (51).

Fetal Gelişme Kısıtlılığı: Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir (45).

İn Utero Mort Fetalis: Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu infantlar tipik olarak yaşına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür,

insidansı yaklaşık olarak %1'dir (37). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle beraber, glukozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glukoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmektedir (29). Optimum glisemik kontrol ve yakın izlem ile bu duruma daha nadir rastlanması sağlanabilmektedir.

Doğum Yaralanmaları: Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0,3 - %0,5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetik anne bebeklerinde 2-4 kat daha fazladır. Omuz distosisinin 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 artış için risk 5 kat daha artmaktadır (31).

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: Yakın zamana kadar respiratuar distres sendromu diyabetik anne bebeklerindeki en yaygın görülen hastalıktı, ancak günümüzde insidansı %31 lere inmiştir, bununla birlikte diyabetik anne bebeklerinde bu komplikasyon 5-6 kat daha sık gözlenir (31). Normal gebeliklerin %99'unda 37. gebelik haftasına kadar fetal akciğer matürasyonu tamamlanmış olur. Diyabetik gebeliklerde ise 38,5 haftadan önce fetal akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamaz (53).

Fetal akciğer matürasyonundaki gecikmeden, hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. 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 diyabetiklerde daha düşüktür. Bu yüzden L/S oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini fetal akciğer matürasyonunu tespit etmede daha güvenilirdir (53, 54).

Hipoglisemi: Diyabetik annelerin 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 artırır. İntrauterin fetal pankreasın belirgin maternal hiperglisemi nedeniyle stimüle olması fetal pankreatik beta hücre hiperplazisine bu da hiperinsülinemiye yol açar. Doğumdan sonra transplasental glukoz kaynağı kesilince yenidoğanda hipoglisemi gelişir (55). Uzamış hipoglisemi; konvülsiyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için bu bebekler yakından takip edilmelidir.

Polisitemi: Hematokritin %65'den yüksek olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinin %10-40'ında görülür. Hipergliseminin, kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda da artan eritropoetin salgısının polisitemiye neden olduğu düşünülmektedir. Alternatif olarak hipergliseminin, eritrositlerin erken destrüksiyonuna yol açması suçlanmaktadır (30).

Hiperbilirubinemi: Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %25'inde, normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülür. Artmış preterm doğum oranları ve polisitemi nedeniyle daha sık görülmektedir. Hiperbilirubinemi genellikle hafif-orta derecededir, hidrasyon ve fototerapi ile tedavi edilir (30, 31).

Hipokalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinde sık gözlenir. Yenidoğanda, irritabilite ve tetaniye neden olur. Maternal glisemi kontrolü iyi olanlarda daha azdır. Hipokalsemiye genellikle hipomagnezemi de eşlik eder (30, 56).

Hipertrofik Kardiyomyopati: Özellikle kan şekeri kontrolü yetersiz annelerin, makrozomik bebeklerinde görülür. Benign bir durumdur ve doğumdan sonraki altı ay

içinde kaybolur. Yüksek fetal insülin seviyelerinin, miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı ve septal hipertrofinin oluştuğu düşünülmektedir (56, 57).

Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen (C/S) doğum sıklığında artış...); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir. GDM'li kadınlarda doğum sonrası glukoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerindeki Tip 2 DM gelişme riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir (10, 12, 58). GDM hikayesinin artmış kardiyovasküler risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu saptanmıştır (59). Normal gebeliklere kıyasla diyabetik gebeliklerde hipertansif komplikasyon oranları daha yüksektir. Glisemik kontrol, GDM ciddiyeti ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine (VKİ) bağlı olarak preeklampsi riskinin %5-7'den %15-20'ye kadar artış gösterdiği saptanmıştır (60, 61). GDM tanılı kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir (62, 63).

Glukoz kolaylaştırılmış diffüzyonla anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta pankreastan insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve fetusta makrozomiye neden olmaktadır. Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asfiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle özellikle GDM'li hastalarda makrozomi saptandığında C/S ile doğum tercih edilmektedir. Diyabetik olmayan popülasyonda makrozomi görülme oranı %7-9 iken, GDM de bu oranın %20-45'e yükseldiği görülmektedir (64, 65).

Konjenital anomaliler ve spontan düşük, pregestasyonel diyabette olduğu gibi major bir sorun olmasa da; tanı konmamış Tip 2 DM oranının rölatif olarak yüksek (%10) olması nedeniyle konjenital anomali varlığının da ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır. Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik durumlar, neonatal solunum sıkıntısı ve ölü doğum da bildirilen diğer fetal sonuçlardır.

Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür (66, 67). 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 (68, 69). Bebek kız ise, gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruziyet onun da kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riskini artırır. Gebelik sırasındaki bu metabolik programlama tüm dünyada hızlı bir artış gösteren tip 2 DM prevalansı üzerine kuşaklar arası bir etki oluşturuyor olabilir (70).

2.1.4. Risk Faktörleri

Belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadında GDM gelişme riski artmıştır.

- Bozulmuş glukoz toleransı ya da önceki gebelikte GDM hikayesi
- Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, Amerikan yerlisi, Güney ya da Doğu Asya, Pasifik Adaları gibi yüksek tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma
- Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet hikâyesi olması (71)
- Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından \geq %110 olması ya da VKİ >30 kg/m² olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması ya da gebelikte aşırı kilo artışı (72, 73).
- Maternal yaş (>25 yaş)
- >4,1 kg bebek doğurma öyküsü
- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma
- Maternal doğum ağırlığının >4,1 kg ya da <2,7 kg
- İlk prenatal vizitte glukozüri saptanması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı

Tablo 2’de risk sınıflamasına göre önerilen yaklaşımlar gösterilmiştir.

Tablo 2: GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

<i>RİSK</i>	<i>KRİTERLER</i>	<i>ÖNERİLEN TARAMA</i>
<i>DÜŞÜK RİSK</i>	Doğumda ve gebelik öncesi normal ağırlıkta olma Yaş<25 yıl 1°akrabalarda bilinen DM olmaması Normal glukoz metabolizması Olumsuz obstetrik hikaye olmaması	Tarama için yükleme testine gerek yok
<i>ORTA RİSK</i>	Yüksek prevalanslı etnik gruba mensup olmaması Düşük/yüksek risk grubuna dahil olmama Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenme ancak GDM olmaması	24-28. haftada 50 gr glukoz yükleme testi yapılmalı
<i>YÜKSEK RİSK</i>	Obezite Birinci derece akrabalarda tip 2 DM hikayesi Önceki GDM hikayesi Gebelik dışı bilinen glukoz intoleransı Glukozüri	Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli; eğer DM saptanmazsa test 24-28. haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekrarlanmalı

2.1.5. Tarama Ve Tanı

Tanı konmamış aşikar diyabet, erken gebelik döneminde fetusun yüksek glisemik değerlere maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa yol açmaktadır. Tüm dünyada artan obezite ve diyabet epidemisi, üreme çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 DM olgusu ile karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Tanı konmamış tip 2 DM'li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (10-12, 74, 75). Taramada açlık PG, random PG ve HbA1c kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak pregestasyonel DM araştırılır (Tablo 3) (76).

Tablo 3: Aşık tip 2 DM tanı kriterleri (76)

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	$\geq \%65$

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

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

Tek basamaklı yaklaşım: Tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test uygulanır.

Glukoz yükleme testi: Son yemek zamanından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında yapılabilir. 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi değerlendirilir. Eşik değer olarak 140 mg/dl alındığında GDM'li kadınların %80-90'ı belirlenebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise OGTT uygulanması gerekir. Glukoz yükleme testi pozitif olan kadınlarda GDM tanısı için 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. Glukoz yükleme testinde 1. saat PG >180 mg/dl olması GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapmaya gerek yoktur.

100 gr OGTT: Bu test sonucunda en az 2 değer yüksek olduğunda GDM tanısı konulur. Eşik değerler için Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen değerler kullanılır (Tablo 4) (10, 77, 78).

75 gr OGTT: Tek bir yüksek değer GDM için tanısaldır. Eşik değerler için IADPSG tarafından önerilen değerler kullanılır (Tablo 4). 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığının daha yüksek olmasının sebebi, testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir yüksek değerin yeterli olmasıdır (79).

GDM taraması ve tanıs yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

GDM tanı kriterlerinin oluşturulmasında temel oluşturan O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. 1964 yılında önerilen bu kriterler, 752 asemptomatik kadında uygulanan 3 saatlik OGTT verilerine göre belirlenmiştir (80). Ancak bu kriterler postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulmasına rağmen, daha çok GDM tanı kriteri olarak kabul görmüştür. O'Sullivan ve Mahan'ın çalışmasında glukoz tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile ölçülmüştür. 1979'da NDDG glukoz ölçümü için plazma kullanılması gerektiğini bildirmiş ve yöntemlerdeki değişimlere göre eşik değerleri modifiye ederek daha yüksek eşik değerleri önermiştir. Bunun nedeni, plazma glukozunun tam kana göre %11 daha yüksek olmasıdır. Carpenter ve Couston ise daha eski bir glukoz analiz metodu olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri biraz daha düşürmüştür. Oluşturulan bu kriterlerin, temelde ileride hiperglisemi gelişebilecekleri belirleyebilme amacıyla oluşturulmuş olması ve gebelik sırasındaki hipergliseminin maternal/fetal sonuçlarının ne olacağı tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması planlanmıştır (27). 23000'den fazla gebede uygulanan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendiren prospektif, gözlemsel bir çalışma olan HAPO verilerine göre maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu belirlenmiştir (10, 27). Çalışmada maternal hipergliseminin 90. persentil üzerinde doğum kilosu ve kord kanı serum C-peptid düzeyleri, C/S ile doğum, neonatal hipoglisemi, erken doğum, omuz distosisi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsi gibi olumsuz

maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28. haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değer için yeterli olduğu belirtilmiştir (10). Ancak, 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 (75). 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 (82). ACOG, 2013'de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (83). Son dönemlerde, WHO ve Endokrin Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir (12, 75). 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 tanısall algoritma önerilmektedir (76).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ise, 24-28. haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını, 1. saat PG değerleri 140-180 mg/dl arasında olanlarda 100 gr glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir (128). 50 gr glukoz yükleme 1.saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmasına gerek yoktur. GDM tanısı için 100 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). (84) (Tablo 5).

Tablo 4: Oral glukoz tolerans testi ile GDM tanı kriterleri

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Açlık	Glukoz Düzeyi (Mg/Dl)		3.Saat
						1.Saat	2.Saat	
O'Sullivan (30)	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG(77)	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter (4)	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO (62)	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG(10)	2010	1	1	75	92	180	153	-

Tablo 5: GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri

WHO (10)	IADPSG –GDM tanı kriterleri
Endocrine Society (75)	IADPSG –GDM tanı kriterleri
ADA (11)	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 (82)	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG (83)	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMĐ (128)	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

2.1.6. 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 (85, 86).

GDM; hiperglisemi, insülin rezistansı ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Bu biyokimyasal özellikler tip 2 DM de vardır. Düşük insülin sensitivitesinin, oksidatif stresin nedeni olabileceği ve serbest radikal üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir (87). 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 (88). 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 (89).

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 hücre hasara neden olur. 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 (89). MDA, lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünüdür, yüksek reaktivitesi ve toksisitesi vardır (129).

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 (90). 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.

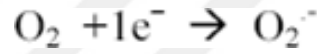
2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest Radikaller

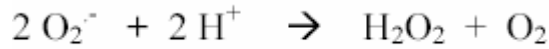
Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir.

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 (91).

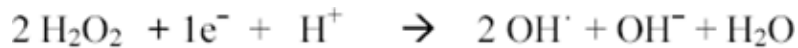
Oksijen molekülüne dışarıdan bir elektron verildiğinde dış yörüngesinde bir fazla elektron içeren süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) meydana gelir.



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 peroksinin 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 (92, 93). 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 (93-95).

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 (91, 96).

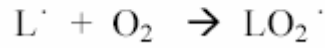
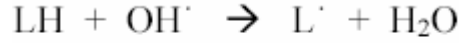
Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu; hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder.

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

Lipid peroksidasyonu üç aşamada oluşur (97).

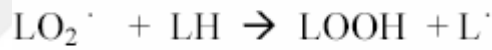
Başlangıç

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.



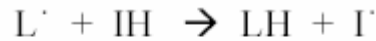
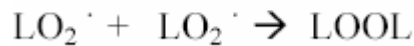
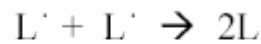
İlerleme

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



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 aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır.

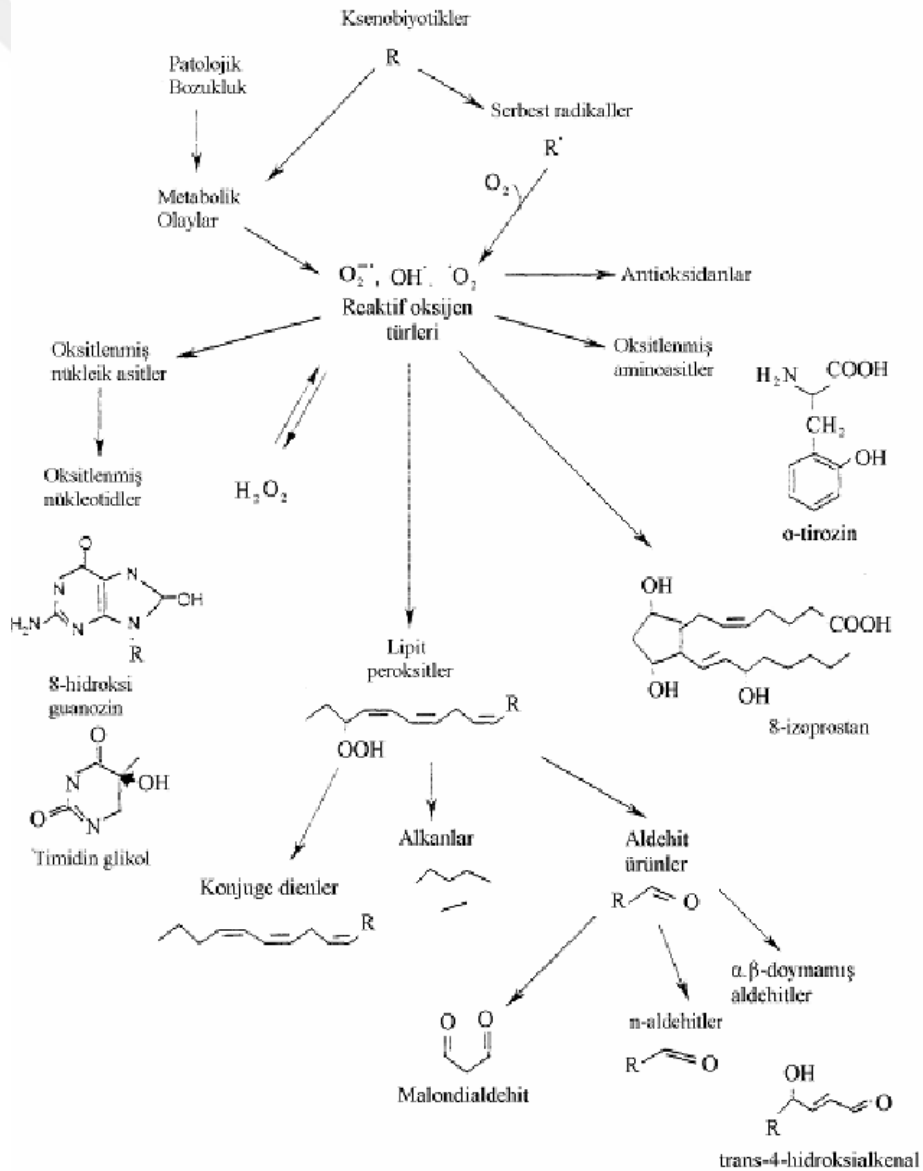
Lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler; lipid hidroperoksitlerin konjuge dienler ve peroksi radikaller gibi öncüllerin ölçümü

ve lipid hidroperoksitlerin ölçümü, alkanlar ve aldehitler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü, floresan schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir (91, 95).

Malondialdehit (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 dialdehittir. En önemli öncülleri beş üyeli hidroperoksi epidioksitler (endoperoksitler) ve 1,3 dihidroperoksitlerdir.

Şekil 1: Serbest radikal hasarı sonucu MDA'nın oluşumu (101).



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 (91, 97).

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 (98).

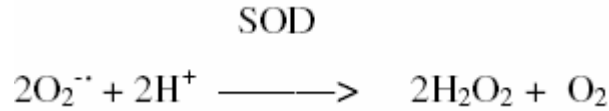
Antioksidanların hücresel yerleşimine göre sınıflandırılması Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6: Antioksidanların hücresel yerleşimine göre sınıflandırılması (91).

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
		Haptogloblin
		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.

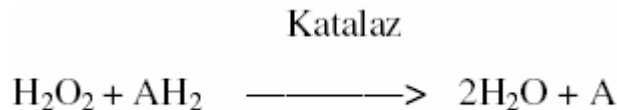


Ökaryotik hücrelerde SOD'un üç izoenzimi tanımlanmıştır. Sitoplazmada ve membranlar arası boşlukta bulunan 32.000 molekül ağırlıklı SOD, Cu/Zn kapsar (CuZn SOD) ve iki alt birimden oluşur. Primer olarak mitokondriyal matrikste yerleşim gösteren 80.000 molekül ağırlıklı SOD, Mangan içerir (MnSOD). Tetramerik 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 H_2O_2 , CuZn SOD izoenzimlerini inaktive ederken; Mn SOD üzerine etkisi yoktur.

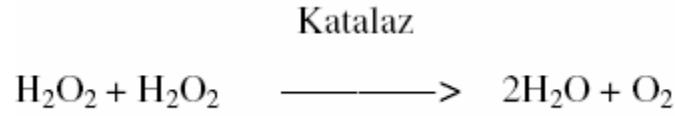
Süperoksit radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilirler. SOD enzimi dismutasyon hızını 10 kat artırır. Böylece $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalinin başka substratlarla reaksiyonlaşması ve daha toksik etkili OH radikallerinin oluşumu SOD tarafından engellenir. SOD enziminin aerobik hücrelerin tümünde bulunduğu ancak anaerobik hücrelerin çoğunda bulunmadığı bilinmektedir (91, 99, 100).

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, H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatik reaksiyonla etkisini gösterir.



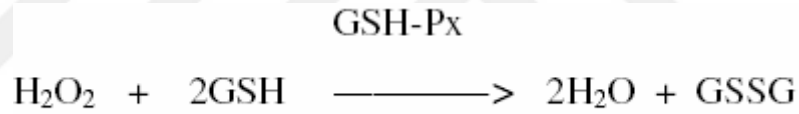
H₂O₂' in oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik reaksiyonla etkisini gösterir.



Fridovich ve arkadaşları süperoksit radikallerinin katalazı inhibe ettiğini göstermişlerdir (101).

2.2.4.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Normal koşullarda hücrede bulunan H₂O₂' in detoksifikasyonundan esas olarak glutasyon peroksidaz (GSH-Px) sorumludur. GSH-Px lipit peroksidasyonunun başlamasını ve gelişimini engelleyici özellikte olan bir enzimdir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı tipi vardır ve bağımsız olanın sadece lipit hidroperoksitleri, buna karşılık Se'a bağımlı olanın, H₂O₂' i ve lipit hidroperoksitleri metabolize ettiği saptanmıştır (91).

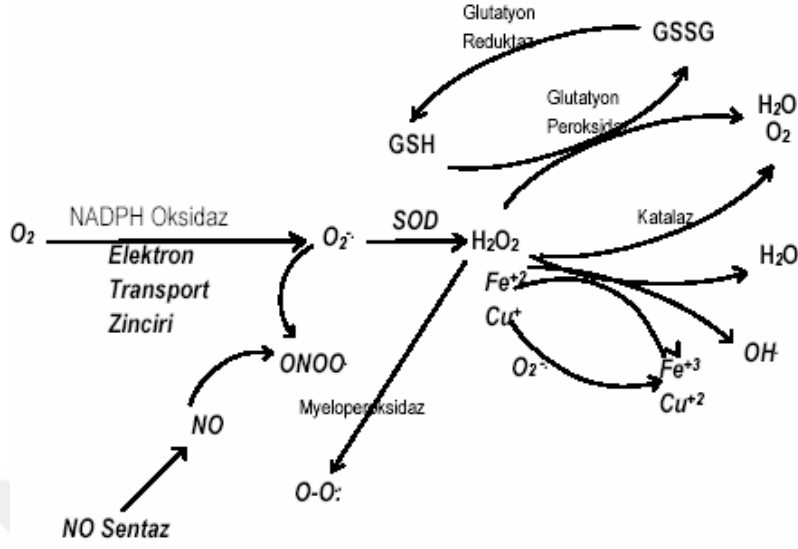


Bu reaksiyonlarda glutasyon (GSH) hidrojen vericisi olarak görev yapmaktadır. H₂O₂ ve lipit hidroperoksitler indirgenirken, GSH oksitlenmiş (GSSG) şekline dönüşmektedir. Oksitlenmiş GSH ise NADPH' a bağımlı GSH redüktaz tarafından tekrar GSH'a indirgenmektedir.

GSH-Px ve CAT enzimleri hücrenin farklı bölümlerinde lokalize olmalarından dolayı karaciğerde endojen olarak oluşan H₂O₂ seviyesini düzenlemede birlikte etkinlik gösterirler (91).

Genel olarak serbest radikallerin enzimatik detoksifikasyonu Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 2: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (41, 108)

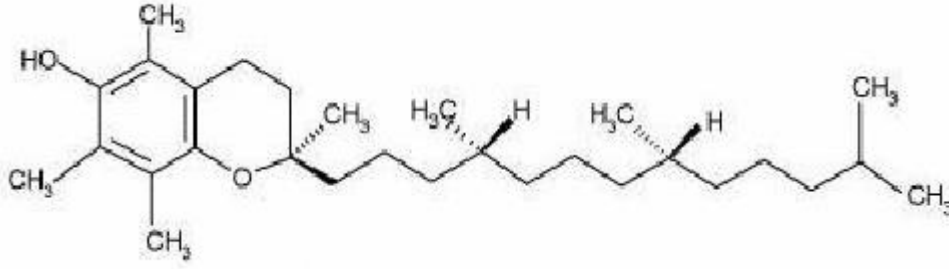


2.2.4.4. E vitamini

E vitamini; insanlar ve hayvanlar için esansiyel olan, lipid ve membranlarda serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını sonlandırarak lipid peroksidasyonunu önleyen biyolojik bir antioksidandır (102, 103).

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 (102). 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 (102, 104).

Şekil 3: Tokoferolün kimyasal yapısı (44, 104)



E vitamini, insan ve hayvan vücudunda sentezlenemediği için mutlaka dışarıdan alınmalıdır (102). 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 (91, 102).

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 (92, 93).

Gebelikte lipid hidroperoksitler ve / veya total TAS, CAT ve SOD'un plazma düzeylerinin ilerleyen gestasyonel yaşla arttığı gösterilmiştir (105, 106). Ayrıca, gebelik artan 8-izo-PGF_{2α} seviyeleri ile ilişkilidir, gestasyonel yaş ilerledikçe lipid-ayarlı alfa ve gama-tokoferol düzeyleri aynı dönemde azalmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma 1 Aralık 2017 ile 30 Eylül 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya katılan gebeler, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 2013 tarafından önerilen gestasyonel diyabet taraması ve iki basamaklı tanı yöntemine tabi tutulmuşlardır. 24-28. Gestasyonel haftalar arasında, daha önce glukoz intoleransı tanısı almamış, orta risk grubuna dâhil gebeler Carpenter ve Couston kriterlerine göre tarama grubuna alındı. Gebelere (günün herhangi bir saatinde yemek yeme zamanına bakılmaksızın) 50 gr glukoz oral yoldan verildi. Bir saat sonra venöz PG seviyesine bakılarak 140 ml/dl ve üzerindeki değerler anormal kabul edilip 100 gr OGTT yapıldı. OGTT için gebelere 3 gün boyunca 150 gr karbohidrat içeren diyet önerilmiştir, 8 saatlik açlıktan sonra OGTT uygulanmıştır. Açlık kan şekeri; birinci, ikinci, üçüncü saat PG seviyelerine bakmak için venöz kanları uygun koşullarda alınmıştır.

3.2. Örnek Toplama ve Laboratuvar Analizi

Araştırmamıza katılmayı kabul edilen gebelerden 86' sına 50 gr glukoz tarama testi yapıldı. Tarama sonucunda PG seviyesi 140 ml/dl üzerinde olan 20 gebeye 100 gr OGTT 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 dolaplarda saklandı.

TOS ve TAS değerleri Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm metoduyla, Rel Assay Diagnostics (Türkiye) kitleri ile çalışılmıştır (107, 108).

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):

Örnekteki antioksidanların koyu mavi yeşil renkli 2,2’-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asidi (ABTS) renksiz formuna indirgemesiyle oluşan absorbans değişikliği 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.

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

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında Chi-kare testinden faydalanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. En iyi kesim noktalarının belirlenmesi için ROC analizi yapıldı ve tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilme kriterlerini sağlayan ve onam veren tarama programındaki 50 gr glukoz tarama testi yapılacak 86 gebe ile bu test sonucunda risk artışı görülen veya dış merkezlerden bu aşamada sevk edilmiş, onam veren 100 gr OGTT yapılan 20 gebe dâhil edilmiştir. 50 gr glukoz tarama testinde risk artışı saptanan gebelerin bir kısmı 100 gr OGTT yaptırmayı reddetmiş, bir kısmı da 100 gr OGTT yi başka merkezde yaptırmayı tercih etmiştir. Yapılan testler sonucunda 25 gebe kliniğimizde GDM tanısı almıştır.

Bu çalışmada kontrol grubu olarak, 50 gr glukoz tarama testi (n:86) ve 100 gr OGTT (n:20) yapılan gebelerin aç iken verdikleri plazma kanları kullanılmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya katılan gebelerin demografik verileri

	50 gr glukoz tarama testi (n:86)	100 gr OGTT (n:20)
Yaş*	29,47	33
Gravida*	2,68	2,75
Parite*	0,89	1,05
Gestasyonel hafta*	23,94+2,70	24,75+2,75
Açlık plazma glukoz seviyesi (ml/dl)*	89,52	99,5
1. Saat plazma glukoz seviyesi (ml/dl)*	134,43	171,05

*Veriler; ortalama olarak gösterilmiştir.

50 gr glukoz tarama testi sırasında oluşan total oksidan status (TOS) ve total antioksidan status (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) sonucu Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: 50 gr glukoz tarama testi sırasında oluşan TOS, TAS ve OSI seviyeleri

	Kontrol (n:86)	50 gr glukoz yükleme sonrası 1. Saat (n:86)	p
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$)*	19,31 \pm 9,99	18,18 \pm 10,61	0,412
TAS (mmol TroloxEq/L)*	0,89 \pm 88,50	0,85 \pm 0,22	0,065
OSI (AU)*	0,23 \pm 0,14	0,25 \pm 0,24	0,562

*Veriler; ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda 50 gr glukoz tarama testi sırasında bakılan TOS ve TAS değerlerinde anlamlı artış bulunmamıştır. TAS ve TOS değerlerinden hesaplanarak oluşturulan OSI değerinde de uyumlu olarak istatistiksel artış saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,065, p:0,412, p:0,562).

100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSI seviyeleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: 100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSI seviyeleri

	Kontrol (n:20)	100 gr OGTT sonrası 1. saat	100 gr OGTT sonrası 2. saat	100 gr OGTT sonrası 3. saat	p**
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$)*	20,51 \pm 14,19	25,07 \pm 30,08	17,86 \pm 11,73	18,18 \pm 12,18	0,279
TAS (mmol TroloxEq/L)*	0,95 \pm 0,20	0,90 \pm 0,31	1,01 \pm 0,25	1,20 \pm 0,55	0,905
OSI (AU)*	0,23 \pm 0,17	0,34 \pm 0,37	0,20 \pm 0,17	0,19 \pm 0,16	0,496

*Veriler; ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

100 gr OGTT sırasında bakılan TOS, TAS ve OSI seviyelerinin her üç saatle karşılaştırılması sonucunda istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,279, p:0,905, p:0,496).

Çalışmamız sırasında GDM tanısı alan gebeler ile tanı almayan gebelerin OSI değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışmamız sırasında GDM tanısı alan gebeler ile tanı almayan gebelerin OSI değerlerinin karşılaştırılması

	GDM tanısı alan (n:25)	GDM tanısı almayan (n:81)	p
Açlık OSI değeri (AU)*	0,23±0,16	0,23±0,16	1,000
1. saatte bakılan OSI değeri (AU)*	0,25±0,24	0,27±0,28	0,861

*Veriler; ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir.

GDM tanısı alan gebelerin hem açlıklarında hem de glukoz yüklemesi sonrası 1. Saatte plazmada bakılan OSI düzeylerinde istatistiksel fark oluşmadığı tespit edilmiştir. (p:1,000, p:0,86)

5. TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin %3-10'u diyabet ile komplike olmaktadır (106). Gebelikte diyabet hastalarının %90'ını GDM, %10'unu pregestasyonel DM oluşturmaktadır. Dünyada, gebelik çağındaki kadınlarda diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri; sedanter yaşam tarzı, yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve obezite sıklığındaki artıştır.

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 (109, 110).

GDM'li hastalarda; C/S (%30), preeklampsi (%20-30), polihidramniyoz (%20) ve preterm eylem oranları artmıştır (28). Uzun dönemde gelişen en önemli komplikasyon GDM'nin tekrarlaması ve kalıcı diyabet gelişimidir. GDM'li kadınlarda gelecekte tip 2 DM gelişme riski en az yedi kat artmaktadır (58). Obezite, gebelik sırasında belirgin açlık hiperglisemisi, 24. haftadan önce tanı almak, adacık hücre antikorunun pozitif olması, insülin tedavisi gerekenler ve postpartum 6-10. haftada bozulmuş glukoz toleransı olanlar risklidir (111). Uzun dönemde diyabet gelişimini önleyecek başlıca önlemler; diyet ve egzersiz ile ideal kiloya ulaşılarak insülin duyarlılığının artırılmasıdır.

Diyabetik gebelerde, fetal makrozomi en sık görülen komplikasyondur. Diyabetik gebelerde artmış glukoz ve aminoasitler plasentadan fetüse geçmekte ve insülinin anabolik etkisi ile somatik büyüme gerçekleşmektedir (112). Bu nedenle diyabetik gebelerde tedavinin ana amacı iyi metabolik kontroldür. Makrozomi için önemli bir neden de maternal obezitedir. Gelişmiş tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen GDM'li hastalarda neonatal komplikasyon insidansı %12-28 oranındadır (28, 80). Makrozomi sonucunda C/S ve omuz distosisi oranı artmaktadır. Omuz distosisi infantta Erb paralizi, klavikular fraktürler, fetal distres ve asfiksiye neden olabilir (113).

Kan şekere regülasyonu kötü olan gebeliklerde; fetal solunum sıkıntısı sendromu %31, fetal kardiyak septal hipertrofi %35-40 oranlarında görülebilmektedir (28). Polihidramniyoz 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 adolesan dönemde; obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (114).

GDM'de; tarama zamanı, kimlere tarama yapılacağı ve tanı kriterleri tartışma konusudur. Tarama, risk kategorisine göre önerilmektedir. Buna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir (11). Kliniğimizde düşük ve orta risk grubuna 50 gr glukoz tarama testi ve tarama testinde PG \geq 140 ml/dl olanlar ile yüksek riskli gebelere 100 gr OGTT uygulanır.

Vücutta, tüketilen oksijenin % 1-3 ü ROS' a dönüşür. ROS oluşumu toksik olabilir (115). İnsanlar pek çok karsinogene maruz kalsa da en belirgin olanları oksijen ve nitrojen kaynaklı ROS ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olarak bilinen reaktif türlerdir. İnsan vücudunda ROS 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 (116).

Tip 2 DM'de oksidatif stresin etkili olduğu pekçok çalışmada ileri sürülmüştür (117-120). Oksidatif stres ile 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 irdeleyen çalışmalar mevcut literatürde sınırlıdır (89, 98, 121, 122).

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 (98). 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 (89).

GDM tanısı konulması, gebenin takip ve tedavisinin düzenlenmesini sağlar ve oluşacak komplikasyonları önleme şansı doğurur. Tarama ve tanı testleri sırasında oral glukoz yükleme ile oluşturulan akut hiperglisemi, çalışmamızda oksidatif stres yaratması

ve oksidatif stres artışı açısından anlamlı bulunmamıştır. Ancak kontrolsüz GDM'de oluşan kronik hiperglisemi, birçok çalışmada incelenmiş ve oksidatif stres oluşumuyla ilişkili bulunmuştur. Diyabette oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (5- 7). Kronik hiperglisemi ile ilişkili serbest radikallerin üretimi enzimatik olmayan glikasyondan ve glukoz oto-oksidasyonundan kaynaklanabilir (123). Hiperglisemiye maruz kalma sırasında hücrelerin içinde süperoksit radikalleri de üretilebilir (124). Son olarak, süperoksit radikal jenerasyonu için yüksek potansiyele sahip olan monositlerin, hiperglisemide kararlı bir serbest radikal kaynağı olabileceği öne sürülmüştür (125) .

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 (6). Diyabetik olmayan hastalarının yanı sıra normal deneklerde 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 (117). 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 (126, 127). Bu nedenlerle çalışmamızda total antioksidan ürünlerin azalmamasının, gebelikteki antioksidan sistem değişimine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamız gebelikteki glukoz tarama testi ve 100 gr OGTT sırasında akut gelişen oksidatif stresin araştırılması açısından özgün bir çalışmadır. Tip 2 DM'de oksidatif stresin etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (117- 120). Literatürde ayrıca gebe olmayan hastalarda da bu testler sırasında gelişen akut oksidatif stres değerlendirilmiştir (6).

Bu çalışmada; gebelik sırasındaki akut hipergliseminin, oksidatif statusa etkisi değerlendirilmiş ve glukoz tarama ve tolerans testi sırasında akut gelişen bir oksidatif stres artışı istatistiksel olarak saptanmamıştır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız; 24-28. gestasyonel haftalarda 50 gr glukoz tarama testi yapılan 86 gebe ve 100 gr OGTT yapılan 20 gebe üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda bu iki test sırasında gebe kadınlarda iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin oksidatif stres oluşumuna etkisini belirlemeyi amaçladık. Bu nedenle 50 gr glukoz tarama testinde glukozun oral alımından sonraki 1. saatte oluşan TAS, TOS ve OSİ değerlerini aynı gebenin açlık plazma kanındaki TAS, TOS ve OSİ değerleriyle karşılaştırıldı. 100 gr OGTT sırasında ise gebelerin açlık plazma kanındaki TAS, TOS ve OSİ değerlerini gebelerin, 1. Saat, 2. Saat ve 3. Saat plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerini ayrı ayrı karşılaştırdık. Ayrıca bu testler sırasında GDM tanısı alan 25 gebenin de eş zamanlı TAS, TOS, OSİ değerlerini GDM olmayan gebelerle karşılaştırdık.

- 1) 50 gr glukoz tarama testi yapılan gebelerin, sekiz saat açlık ve oral glukoz alımı sonrası bakılan TAS, TOS değerleri arasında anlamlı fark oluşmadı. Bu nedenle 50 gr glukoz tarama testi sırasında gebeye verilen glukozun, akut olarak anlamlı bir oksidatif stres oluşturmadığını saptadık.
- 2) 100 gr OGTT yapılan gebelerin, sekiz saat açlık ve oral 100 gr glukoz alımı sonrası bakılan; 1. saat, 2. saat ve 3. saat TAS, TOS değerleri arasında yine anlamlı fark görülmedi. Sonuç olarak 100 gr OGTT yapılan gebelerde de akut gelişen oksidatif stres oluşmadığını saptadık.
- 3) GDM tanısı alan ve almayan gebeleri akut oksidatif stres gelişimi açısından karşılaştırdığımızda, TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- 4) Çalışmamızda; 24-28. gestasyonel haftalarda GDM açısından uygulanan bu testlerle iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin, eş zamanlı olarak oksidatif stresi artırmadığı saptanmıştır.

Bu araştırma; glukoz yüklemesi ile oluşturulan akut maternal hipergliseminin, ileri dönemde oksidatif stres yaratıp yaratmadığını ve gebelik komplikasyonlarına etkisi olup olmadığını araştırmak için, gerek kordon kanında gerekse de plasental örneklemeye bakılacak, oksidatif stres belirteçleri ile yapılacak kapsamlı çalışmalara, bir ön kaynak olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Hatemi H., Biyal F., Korugan Ü., Diabetes Mellitus, Dergah Tıp Yayınları, İstanbul, 1983, 81-84. ,8- Modern Tıp Seminerleri, Diabetes Mellitus, Edt Gedik O., Akalın S., Gebelik ve Diabet, Güneş Kitapevi Yayınları Ankara, 1989, 149-162.
2. Modern Tıp Seminerleri, Diabetes Mellitus, Edt Gedik O., Akalın S., Gebelik ve Diabet, Güneş Kitapevi Yayınları Ankara, 1989, 149-162.
3. Nilgün A, Aylin S,Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres.Turkish Journal of Biochemistry 2006, 31(2) ve 51-56.
4. Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. Düzce Tıp Fakültesi degisi (2005); 30-39, 3.
5. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes (1991). Diabetes; 40:5-12, 40:6. 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. Chichester: John Wiley & Sons, 1997: 1453-61.
7. Andersson, Karl-Erik. Oxidative stress and its possible relation to lower urinary tract functional pathology. *BJU international*, 2018, 121.4: 527-533.
8. Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. *Nutr Rev* (1997); 55:44-52, .
9. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl.2):S251-60.
10. 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. *Diabetes Care* 2013;36(10):e149-60.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
12. 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.

13. V. Toescu, SL Nuttall , ABD Martin , S. Bülbül , MJ Kendall , S. Brydon , ve diğ. Changes in plasma lipids during normal pregnancy and oxidative stress markers and complications with diabetes pregnancies Clin. Sci. , 106 (2004) , s. 93 - 98.
14. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stres and inflammatory pathways. Diabetes 2003;52:2951-58.
15. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. Placenta 2006;27:794-98.
16. 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.
17. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 ve 160:414-20.
18. ACOG Practice Bulletin No. 173. (2016). Obstetrics & Gynecology, 128(5), e195–e209. doi:10.1097/aog.0000000000001767
19. 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.
20. 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.
21. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. BMJ Open 2014 ve 4:e005394.
22. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL, et al. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes:a large, population based study in Ontario, Canada.1996-2010. Diabetes Care 2014 ve 37:1590-6.
23. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Tryan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. Am J Public Health 2013 ve 103:e65-72.

24. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013 ve 36:1209.
25. 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 class.
26. 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.
27. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008 ve 358:1991-2002.
28. 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.
29. William N. Spellacy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* İn: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company: 343-350, 1997.
30. Cunningham FG: *Diabetes*. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics 21' th ed*. Appleton & Lange: 567-618, 2001.,51-İsmail D, Özlem Ö. *Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Güneş Kitabevi.
31. Thomas R. Moore. *Diabetes in pregnancy*. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004.,58-Cullen MT, Reece EA et al ve pregnancy., *The changing presentations of diabetic ketoacidosis during*.
32. Kohner EM, Porta M. *Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe*. *Eur J Ophthalmol* ve 1: 45-54, 1991.
33. Metin A, Göksun A.. *Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama*. İç *Hastalıkları*. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa: 2279-2331, 2003.,61-Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al ve *Retinopathy in Diabetes*. *Diabetes Care* 27: 84-87, 2004.

34. Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al ve Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27: 84-87, 2004.
35. Diabetes, American Diabetes Association: Gestational, *Diabetes Care*, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003.,61-Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al ve Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27: 84-87, 2004.
36. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al: Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 45: 36, 2002.
37. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 346:157, 1995.
38. 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* 182:364, 2000.
39. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely: Hypertension in Pregnancy. A manifest of the insülin resistance syndrome? *Hypertension* 37: 232–239, 2001.
40. 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* 182:901, 2000.
41. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care* 27:2819-2823, 2004.
42. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* ve 89: 1217-1220, 2003.,68-.
43. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K: Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 54: 171 –182, 1996.
44. Eriksson BD, Borg LA, Cederberg J, et al: Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Medd Sci* 105: 53, 2000.
45. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa: 435-450, 2006.
46. Blayo A, Mandelbrot L: Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab*: 30(6): 575-80, 2004.
47. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birt weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 16: 241-249, 1997.

48. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15: 1251, 1992.
49. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L: Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 60:173, 2001.
50. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 7: 292, 1998.
51. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician* 64(1): 169–70, 2001.
52. S Virjee, S Robinson, G Johnston: Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med* 94:502-509, 2001.
53. Moore TR: A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:641, 2002.
54. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, et al: Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers. Predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 163:898, 1990.
55. Simmons D, Thompson CF, Conroy C: Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 17: 830, 2000.
56. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 162-182, 2002.
57. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx: Fetal cardiac performance in uncomplicated and well controlled maternal type1 diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 311, 2001.
58. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2009 ve 373:1773-9.
59. Gundersen EP, Chiang V, Pletscher MJ, Jacobs DR, QuesenberryNCP, Sidney S, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Am Heart Assoc* 2014 ve 3:.
60. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the.

61. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ve 191:969-74.
62. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted- Pederson L, Homnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004 ve 27:1194-9.
63. Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S. Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of.
64. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab* 2010 ve 36:617-27.
65. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregn*.
66. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 ve 115:e290-6.
67. Langer O. Obesity or diabetes: which is more hazardous to the health of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015:1-5.,.
68. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring. *Immunometabolism* 2013 ve 1:1-9.
69. 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 ve 8:935-43.).
70. 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 ve 86:652-6.
71. 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 ve 201:576.e.1-6.
72. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010 ve 115:597-604.

73. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012 ve 119:560-5.
74. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015 ve cca.2015.01.021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>.
75. 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 ve 98:4227-49.
76. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*; 38(Suppl1):S1-93.
77. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* (2013); 122:406-16.
78. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ve 144:768.
79. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) S.
80. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964 ve 13:278-85.
81. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014 ve 9:e92485.
82. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013 ve 29:1-31.
83. Gynecol, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet* ve 122:406-16.
84. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008 ve 1):S61-78., 31(Suppl).
85. Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. *Nutr Rev* 1997; 55:44-52.

86. Kamath U, Rao G, Raghothama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta Paediatr.* 1998 ve 87:676-679.
87. Kharb S. Lipid peroksidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; (2):113-6, 50.
88. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:171-80.
89. Coughlan MT, Vervart PP, Permezel M. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2004 ve 25:78-84.
90. Cederberg J, Basu S, Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001 ve 44:766-74.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Dalle-Donne I, Giustarini D. A protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003 ve 34:367-70.
97. Gutteridge J.M.C. Lipid peroksidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Biochem,* 1995 ve 41:12, 1819-27.
98. Oussama G, Jean-Marc A, Kadırı A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Research.* September 2007 164- 171.
99. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews.* 25: 612–628, 2004.

100. Bingöl S, Aydın S. Free radicals. Medical Journal of Ankara Hospital. 1993; 28:2, Supp.1.
101. 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.
102. Lubin BJ, Machlin L. (1982). Vitamin E, biochemical, hematological, and clinical aspects. Annals of the New York Academy of Sciences ve V.393.
103. Combs GF, Jr Ph D. (1998). The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Second Edition Academic Pres.
104. 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.
105. Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja RN. Endojen antioksidanlar gebeliğin farklı trimesterlerinde gebe kadınların plazma ve eritrositlerinde savunma yaparlar. Acta Obst ve Gynec 2007 ve 80, 86: 1175 -.
106. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oksidatif stres ve normal gebelik. Clin Endocrinol 2002 ve 13, 57: 609 -.
107. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem (2005); 38:1103-11.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Greenberg LT, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. Obstet Gynecol 1993 ve 97-101., 86:.

112. Rey E, Attie C, Bonin A. The effect of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ve 202-6., 181:.
113. Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*; 106-15.2000, 43:.
114. 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:.
115. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007 ve 567–579., 18(9):.
116. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.*; 291–295. (1997)., 82(2):.
117. M.M. Kesavulu. B. Kameswara. R. Giri. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease(2001). *Diabetes Research and Clinical Practice* 53.
118. Tiikkainen M. et al. On liver fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes. Res.* 2002; 10:859–867.
119. Friedman J.E. et al.. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.*1999; 48:1807–1814.
120. 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,.
121. 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.
122. 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 8.
123. Wolff SP, Dean RT. Glucose auto-oxidation and protein modification. The potential role of ‘autoxidative glycosylation’ in diabetes. *Biochem J* 1987 ve 243–50., 245:.

124. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lüscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997 ve 25-8., 96:.
125. Dandona P, Thusu K, Cook S, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996 ve 444-5., 347:.
126. 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.
127. Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998 ve 46:37-40.
128. Satman, İ., & Yılmaz, C. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
129. Ayala, Antonio; Muñoz, 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.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



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

TOPLANTI TARİHİ : 25/04/2018
TOPLANTI NO : 2018/09

KARARLAR :

- 13- Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Gebelikte Yapılan 50 Gr Glukoz Tarama Testi ve 100 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal 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.