



**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL GEBELER İLE GESTASYONEL
DİYABETLİ GEBELERDE GLUKOZ YIKIM
ÜRÜNLERİ ve RESEPTÖRLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özlem ŞİMŞEK TANIN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa KARA**

Şubat 2017

**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL GEBELER İLE GESTASYONEL
DİYABETLİ GEBELERDE GLUKOZ YIKIM
ÜRÜNLERİ ve RESEPTÖRLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özlem ŞİMŞEK TANIN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa KARA**

Şubat 2017

**Bu tez, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 2015TF/T211 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sevgi ve toleransını esirgemeyen, bu mesleğin inceliklerini öğrendiğim Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Ethem Serdar YALVAÇ'a,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabrı ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım beraber zevkle çalıştığım her daim destekçim tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa KARA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hiçbir zaman destek ve imkânlarını esirgemeyen, iyi bir hekim olmanın ancak iyi ve erdemli bir insan olmakla mümkün olabileceğini kendisini tanıdıkça öğrendiğim yetişmemde büyük emeği olan hep bir baba kadar yakın hissettiğim hocam sayın Dr. Levent SEÇKİN ve çok kıymetli eşi eski dekanımız sayın Prof.Dr. Selda SEÇKİN'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladığı imkanlar ve mesleki tecrübelerimin oluşmasındaki katkılarından dolayı, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve özveriyle her türlü desteği veren ve şefkatini esirgemeyen varlığını her daim hissettiğim ve gurur duyduğum değerli hocam sayın Prof.Dr Yaprak ÜSTÜN'e,

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında ve istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı sayın Doç.Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN'e,

Asistanlığım boyunca dostça bir çalışma ortamını paylaştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm her birini sevgiyle anacağım değerli asistan arkadaşlarıma, can dostum ebe Özlem KIYMAZASLAN ve diğer ebe, hemşire ve sağlık personeline,

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren hep yanımda olan sevgilerini her zaman hissettiğim, bana ait tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama ve ablama, tezimin yazım aşamasında sabırla ve özveri ile katkılarından dolayı sevgili meslektaşım Op. Dr. Yasemin Dokuzoğlu TANIN'a, zorlu asistanlık döneminde her konuda ilgisini, şefkatini ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla hayatıma anlam katan kalbimde hissettiğim eşim Dr. Okan TANIN'a,

Sonsuz teŖekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Özlem ŖİMŖEK TANIN
Yozgat, 2017



II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	III
III. ÖZET	VI
IV. ABSTRACT	VIII
V. KISALTMALAR	X
VI. TABLO LİSTESİ	XII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Tanım ve Sınıflama	4
2.1.3. Gebelikte Diyabetes Mellitus	8
2.1.4. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	9
2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’de Tarama ve Tanı	11
2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’de Tedavi ve Takip	15
2.1.6.1. Diyet	15
2.1.6.2. Egzersiz	15
2.1.6.3. İnsülin	15
2.1.6.4. Takip	16
2.6.4.4. I-Antepartum izlem	16
2.6.4.4. II -Doğum zamanlaması ve yönetimi	18
2.1.7. Gestasyonel diyabette uzun dönemde prognoz	19
2.2. Tanı ve Takipte Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler	20
2.2.1. Keton Cisimleri	20

2.2.2. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)	20
2.2.3. Fruktozamin	20
2.2.4. Mikroalbumin	21
2.2.5. İleri Glikasyon Ürünleri	21
2.2.5.1. AGE-RAGE etkileşimi veya doğrudan AGE etkileri	22
2.2.5.1.a. Lipid peroksidasyonunda artış	22
2.2.5.1.b. Hücrel aktivitelere indüksiyonu	22
2.2.5.1.c. Proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişimler	22
2.2.5.1.d. Tromboz ve fibrinoliz üzerine etkileri	22
2.2.6. Proteinlerin Glikasyonunun Sonuçları	23
2.2.7. Antikorlar	23
2.2.7.1. Adacık Hücre Sitoplazmik Antikoru (ICA)	23
2.2.7.2. İnsülin Otoantikorları (IAA)	24
2.2.7.3. Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA)	24
2.2.7.4. Çinko Transporter Antikorları (ZnT8A)	25
2.2.8. Adipositokinler ve İnflamatuar Mediyatörler	25
2.2.8.1. Rezistin	25
2.2.8.2. Adiponektin	25
2.2.8.3. Leptin	26
2.2.8.4. TNF-alfa	26
2.2.8.5. IL-6	26
3- GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Çalışma grubumuzun oluşturulması	27
3.1.2. Hastalardan örnek alınması ve saklanması	28
3.2. Method	28
3.2.1. Değerlendirilen parametreler	28
3.2.1.1. AGE's	29
3.2.1.2. CML	30

3.2.1.3.RAGE/AGER	30
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4- BULGULAR	32
4.1. Yaş	32
4.2. Vücut Kitle İndeksi(VKİ)	32
4.3. Obstetrik Parametreler ve gebelik yaşları	34
4.4. Önceki Gebelikte Öykü	35
4.5. Sistol-Diyastol Oranları	36
4.6. Açlık Kan Glukozu	37
4.7. RAGE/AGER Seviyeleri	38
4.8. CML Değerleri	39
4.9. AGE değerleri	40
4.10. OGTT değerleri	41
4.11. Korelasyon Değerleri	44
5- TARTIŞMA	46
6- SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7-Kaynaklar	54

III. ÖZET

NORMAL GEBELER İLE GESTASYONEL DİYABETLİ GEBELERDE GLİKOZ YIKIM ÜRÜNLERİ ve RESEPTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özlem ŞİMŞEK TANIN

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa KARA

Mart 2017, 63 Sayfa

Çalışmamızda ileride belki de OGTT(Oral glukoz tolerans testi)'lere alternatif yöntem olabilecek yeni biyokimyasal belirteçlerin tanısal değerini ve grupların birbirleri arasındaki farkları belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada hastanemizde 2015-2016 yıllarında yapılan GDM(Gestasyonel diyabetes mellitus) 50 gram tarama ve 100 gram tanı testlerini tarayarak sonuçlarını değerlendirdiğimiz GDM'li gebeler ile bozulmuş glukoz intoleransı olan gebelerde glukoz yıkım ürünleri ve reseptörlerini inceleyerek kontrol grubu ile karşılaştırdık. Araştırmamıza kabul edilen 180 gebe arasında 3 grup oluşturuldu. GDM tanısı konulan gebeler (n=59) GDM grubu olarak, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebeler (n=50) BGT grubu olarak, eşik değerlerin altında kalan gebeler (n=71) ise kontrol grubu olarak çalışmamızda yer aldı.

Üç grup, Serum Human Advanced Glycation End Products (AGEs) düzeyleri, Carboxymethyl Lysine (CML) düzeyleri ve Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE/AGER) düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, açlık kan şekeri (AKŞ), obstetrik parametreler ve gebelik yaşları gibi biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Simironov yöntemiyle değerlendirildikten sonra, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenilirlik aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Kontrol grubu, bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabet arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi. Gruplar arasındaki açlık kan glukozu değerleri ve VKİ ise istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. Gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu, BGT ve GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelik yaşı gruplar

arasında karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında AGEs, CML, RAGE/AGER değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$).

Bu çalışma gestasyonel diyabet tanı ve taramasında AGEs, CML, RAGE/AGER düzeylerinin kullanılabilmesini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz intoleransı olguları ve gestasyonel diyabet olgularında bu parametrelerin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz intoleransı, AGEs, CML, RAGE/AGER

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF GLUCOSE DEGRADATION PRODUCT AND RECEPTOR LEVELS IN DIABETIC AND NORMAL PREGNANCY

Dr. Özlem ŞİMŞEK TANIN

Master Thesis, Gynecology and Obstetrics Department

Thesis Advisor: Ass. Prof. Mustafa KARA

March 2017, 63 Page

The aim of our study was to assess the diagnostic values of new biochemical markers which can be alternative to OGTT and determine the differences between our groups.

We determined glucose degradation products and receptors for pregnant with GDM and impaired glucose tolerance by using results of 50 gr GDM and 100 gr GDM screening tests taken between 2015 and 2016 years in our hospital. Afterwards, we compared our results with control groups. 180 pregnant divided into 3 groups. GDM group included pregnant with gestational diabetes mellitus (n=59), IGT group included pregnant with impaired glucose tolerance (n=50) and control group included pregnant with below the threshold values (n=71).

3 groups were evaluated in terms of biochemical parameters such as Serum Human Advanced Glycation End Products (AGEs) levels, Carboxymethyl Lysine (CML) levels and Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE/AGER) levels, body mass index (BMI), age, fasting glucose levels, obstetrics parameters and gestational age. Data was assessed with Kolmogorow-Smirnov test. We used One-Way ANOVA test for comparisons of parameters showing normal distribution and Kruskal Wallis test for parameters showing abnormal distribution. Data were estimated as mean \pm standard deviation. Chi-Square test used for qualitative data comparisons. Data within the 95% confidence interval and with P values $< 0,05$ were considered significant.

Age parameter was found as statistically insignificant in the control group, impaired glucose tolerance group and gestational diabetes group. Whereas fasting glucose levels and BMI in 3 groups found as statistically significant. Number of gravity, parity, living child and abortus found as statistically insignificant in all groups. Also gestational age found as statistically insignificant. AGEs, CML, RAGE/AGER levels found as statistically significant (p=0,000).

In this study AGEs, CML, RAGE/AGER levels usage for diagnosis and screening of gestational diabetes investigated for the first time in literature. In our study

we appointed these parameters significantly higher in impaired glucose tolerance and gestational diabetes cases.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, impaired glucose intolerance, AGEs, CML, RAGE / AGER



IV. KISALTMALAR

ACOG	: American Collage of Obstetrics of Gynecology
ADA	: American Diabetes Assosiation
AdipoR	: Adiponektin reseptör
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AGE	: Advanced Glycation End-product
BGT	: Bozulmuş glukoz intoleransı
BV1	: Valin Aminoasit
CRL	: Baş-popo Mesafesi
CML	: Carboxymethyl Lysine
CST	: Contraction Stres Testi
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DM	: Diyabetes Mellitus
EDPSG	: Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FSTL3	: Follistatin-like-3
GABA	: Gama-amino bütirik asid
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HAPO	: Hyperglycaemia and Pregnancy outcome
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HCS	: Human Koryonik Somatomotropin
HgA1c	: Glukozillenmiş Hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HPL	: Human Plasental Laktojen
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IAA	: İnsülin antikoru
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IA-2	: Anti-tirozin fosfataz antikoru
IA-2B	: Anti fogrin antikoru
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
ICA	: Adacık hücre sitoplazmik antikoru
IF	: İmmunofloresan
IGF-1A	: Insulin-like Growth Factor 1
LADA	: Latent autoimmune diabetes in the adult
NDDG	: National Diabetes Data Group
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NGSP	: National Glycohemoglobin Standartization Program
NST	: Nonstres testi
NPH	: Orta Uzun Etkili İnsülin
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
PP	: Pankreatik polipeptid
RAGE	: Reseptors For Age's
RBA	: Radioligand binding assay
RIA	: Radyo İmmunassay
RDS	: Respiratuvar Distress Sendromu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TNF-α	: Tumor necrosis factor
U	: Ünite
USG	: Ultrasonografi
VAE	: Üriner Albumin Ekskresyonu
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule 1
ZnT8A	: Çinko transporter antikorları
WHO	: World Health Organization

V. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması	7
Tablo 2. ACOG'a göre gebelikte diyabet sınıflaması	8
Tablo 3. Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama	12
Tablo 4. Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri	13
Tablo 5. Gebelikte Diyabet Tanısında Carpenter ve Coustan değerleri	14
Tablo 6. İntrapartum Maternal Glisemik Kontrol	19
Tablo 7. Yaş ortalama değerleri, standart sapmaları	32
Tablo 8. WHO Obezite Sınıflandırması	33
Tablo 9. Vücut kitle indeksi ortalama değerleri, standart sapmaları	33
Tablo 10. Obstetrik parametrelerin ortalama değerleri	34
Tablo 11. Gebelik yaşlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları	35
Tablo 12. Önceki gebelikte GDM öyküsü	35
Tablo 13. Ailede GDM öyküsü	36
Tablo 14. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri ve standart sapmaları	37
Tablo 15. Açlık kan glukozu değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	37
Tablo 16. RAGE/AGER değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	38
Tablo 17. CML değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	40
Tablo 18. AGE değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	41
Tablo 19. OGTT değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	43
Tablo 20. Pearson korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları	44

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. ELISA formatları	29
Şekil 2. AGE elde edilmesi	29
Şekil 3. Vücut kitle indeksi p değerleri gruplar arasında karşılaştırılması	34
Şekil 4. Açlık Kan glukozu değerlerinin karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı	38
Şekil 5. RAGE/AGER değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı	39
Şekil 6. CML değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı	40
Şekil 7. AGEs değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı	41
Şekil 8. OGTT sonuçlarının karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı	43
Şekil 9. Korelasyon değerlerinin karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (1). Bu tanım gebelik öncesi var olan ancak tanısı gebelikte ilk muayeneye kadar konmamış karbonhidrat intoleransını da kapsamaktadır. Diyabet metabolik bir bozukluktur ve gebelikte en sık rastlanan tıbbi komplikasyondur. Gestasyonel Diyabetes Mellitus tarama şekline ve tanı kriterlerine bağlı olarak tüm gebeliklerin %1-14'ünde görülmekte olup, bir toplumdaki farklı ırk ve etnik gruplardaki alta yatan diyabet sıklığını yansıtmaktadır (2-5).

Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır. GDM ile beraber perinatal ve maternal morbidite artar. Perinatal dönemde makrozomi, omuz distosisi, doğum travması, asfiksi, polihidramnion, respiratuvar distres sendromu, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, prematürite ve polisitemi sıklığında artış görülür (3,6). Gebelerde ise GDM ye bağlı olarak preeklampsi, hipertansiyon, operatif doğum, üriner sistem enfeksiyonu ve ileride aşikâr diyabet gelişme riski artar (2,7-12).

GDM'li annenin glisemik kontrol düzeyi ne kadar iyi ise malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı o kadar azalır. (13-15).

GDM'nin tarama ve tanısının yararı taramanın zamanlaması, dolayısı ile tedaviye ne zaman başlandığı ve tedavinin ne kadar sürdüğü ile yakından ilişkilidir (16). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 'nın şu anda geçerli olan tarama programına göre tarama rutin olarak 24 ve 28. gestasyonel haftalar arasında yapılır. ADA tarama testinin maddi yükten dolayı sadece risk faktörü olan gebelere yapılmasını savunmaktadır (1, 21). ACOG tüm popülasyonun taranmasının daha sensitif olabileceğini ileri sürmektedir (86,104). GDM taraması için dünyada kullanılan en sık iki tip tarama testi vardır. Bunlar iki aşamalı 50 gr- 100gr glikoz yükleme testi ve tek aşamalı 75 gr glikoz yükleme testidir. İki aşamalı taramada, önce 50 gram oral glukoz yükleme, yüksekse 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Doğrudan 100 gr OGTT ise riskli gruplarda tanı testi olarak

uygulanabilir (16). Tek aşamalı tarama testi olarak Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanı ve taraması için iki saatlik 75 gr testi önermektedir. Hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması bu tek aşamalı testin avantajıdır. Antepartum ilk vizite gebelere mutlaka risk değerlendirmesi yapılması gerekir. Yine gebe GDM için yüksek riskli gruptaysa direkt 75 gr OGTT yapılabilir. Avrupa'da 75 gr 2 saatlik test kullanılırken Amerika'da 100 gr 3 saatlik test standartlaşmıştır.(46)

Diyabetli gebelikte; gerekli prekonsepsiyonel bakım ve takibi yapıldığında, diyet, egzersiz ve insulin tedavisine uyulduğunda diğer gebeliklerle aynı morbidite ve mortalite oranlarına yaklaşılır. Ancak özellikle toplumumuzdaki beslenme alışkanlıklarının dengesiz ve egzersizin yetersiz olması ve kadınların obeziteye meyilli olmaları, diyabet hastalarının toplumumuzdaki tedavisini güçleştirmektedir. Dolayısıyla diyabetle komplike olmuş gebelikler normal gebe grubuna göre birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60'lar gibi çok yüksek oranlarda seyretmekteydi. 1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla bu oranlar oldukça düşmüştür. Buna rağmen hala bazı komplikasyonlara bu gebelerde daha sık rastlanılmaktadır (17).

GDM tanımı üzerine pek çok tartışmalar olsa da, GDM ile perinatal morbidite ve mortalite arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doğru ve zamanında tanı ve tedavi önem kazanmıştır. Yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmektedir. Hastalığın gerek bireysel, gerekse toplumsal boyutunun olması, mümkün olduğunca erken tespit edilerek gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılmasını önemli kılmaktadır. Bu durum tanı koymada çabuk, zahmetsiz, ucuz ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Bilim adamları, diyabet taramasına katkıda bulunacak yeni parametrelerin arayışı içerisindeyler. OGTT yıllardır diyabet tanısında kullanılmaktadır ve OGTT'deki kriterler ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi kuruluşlar tarafından sıklıkla güncellenmektedir. OGTT'ye alternatif olarak sunulan bu yeni parametrelerin muhtemel yakın bir gelecekte klinisyenler tarafından rutin kullanılmaya başlanacaktır. Bu amaçla keton cisimleri, glikolize hemoglobin, fruktozamin, mikroalbümin ve ileri glikasyon ürünleri gibi parametreler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Özellikle ilk trimesterde

erken GDM öngörüsünde; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), ürik asit, Follistatin-like-3 (FSTL3), adiponektin, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve free β hCG üzerinde halen çalışılan yeni biyokimyasal prediktif markerlardır.

Protein glikasyonu ve ileri glikasyon ürünleri diyabetik komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati, romatoid artrit, kardiyomyopati, osteoporoz) gelişmesinde önemli role sahiptir. Artmış glukoz konsantrasyonunun bir sonucu olarak diyabet gibi durumlarda glikasyon son ürünleri proteinler üzerinde birikmeye devam eder. Proteinler üzerinde glikasyon son ürünlerinin birikmesiyle diyabetteki vasküler, renal, retinal ve nöral komplikasyonlar arasında ilişki vardır. OGTT'ye alternatif olarak sunulan bu yeni tanı parametrelerinin yakın bir gelecekte klinisyenler tarafından rutin olarak kullanılması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, hastanemizde 2015-2016 yıllarında yapılan 50 gram tarama ve 100 gram tanı testlerini tarayarak sonuçlarını değerlendirdiğimiz GDM'li gebeler ile bozulmuş glukoz intoleransı olan gebelerde glukoz yıkım ürünleri ve reseptörlerini inceleyerek kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bu biyokimyasal testlerin tanısal değerini ve grupların birbirleri arasındaki farkları belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tarihçe

Diyabet ile ilgili en eski kayıtlar Milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, şeker hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diyabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen diyabetes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diyabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (18).

Diyabetik gebelerle ilgili ilk yazılı literatür XIX. yüzyılın sonlarına doğrudur. 1882 yılında Duncan, yaşları 21-38 arasında değişen 22 gebelikten 15'inde diyabet olduğunu gösteren verileri yazılı belgelerden toplamıştır. 1908'de Offergoldin, 57 diyabetli gebeliğin % 66'sında perinatal ölüm gerçekleştiğini bildirmiştir. 1916'da Juslin ise, insülin öncesi dönemde gestasyonel diyabeti tanımlamış, o dönemde spontan abortus ve erken doğum oranının % 30 olduğunu bildirmiştir (19).

İnsülinin 1922'de keşfiyle maternal mortalite %30'lardan %0'a, perinatal mortalite ise % 60'lardan %5'e kadar düşmüştür. Son yıllarda ise artık gen tedavisinden, embriyonik kök hücre ve pankreas adacık transplantasyonundan bahsedilmektedir (20).

2.1.2. Tanım ve Sınıflama

Diyabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin sekresyonu azlığı veya insülinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Hastalık tam olarak yerleştiği zaman açlık hiperglisemisi karakteristik bulgudur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glukoz intoleransının saptanması ile ortaya konabilir (21–24). Kronik hiperglisemi, başta göz,

böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar.

Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem anne hem de fetus açısından dikkatli takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında bebekte konjenital malformasyondan in utero ölüme, annede hipoglisemiden diyabetik ketoasidoza ve retinopati, nöropati ve nefropatiye kadar değişik spektrumlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur.

DM, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Son olarak 2005 yılında ADA tarafından şu şekilde sınıflanmıştır. (24-26) (Tablo 1).

Diyabet etiyolojik olarak 2007 yılında ADA tarafından tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve sekonder diyabet olarak dört sınıfa ayrılmıştır.

Tip 1 DM: Daha önceleri insülin bağımlı diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan bu durum genellikle pankreas beta-hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Hastaların yaklaşık %85-90'ında adacık hücrelerine, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikolar saptanır. Bazı insan lökosit antijeni (HLA) tipleri tip 1 diyabet için genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyrederek ve insülinin dışarıdan yerine konulması ile tedavi edilir (27-30). Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır.

Tip 2 DM: Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini bu grup oluşturur (25, 37-40). Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve obeziteye bağlı periferik insülin direncinin beta-hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür (41-47).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) : İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glukoz intoleransının

gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (24, 25, 48-50). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (4, 5, 48). GDM'li anne bebeği, erken yaşlarda obezite gelişimi, bozulmuş glukoz intoleransı ve diyabet riski altındadır (51). GDM'nin sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak % 60-90 arasındadır (52). Her ne kadar gestasyonel diyabet doğumdan sonra kaybolsa da GDM'li kadınların % 30'u 7-10 yıl içinde diyabet veya bozulmuş glukoz intoleransı tanısı alır (51, 53).

Diğer grup: Diyabetle sonuçlanan pek çok klinik durumu kapsamaktadır. İnsülin etki yollarındaki genetik sorunlar, enzimsel pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, kimyasal etkenlerin yarattığı β hücre hasarları ve infeksiyonlar gibi durumlardan kaynaklanmaktadır (25, 54).

Tablo 1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması

<p>I. Tip 1 diyabetes* (pankreas hücre hasarı, genellikle insülinin tam eksikliği ile beraberdir.)</p> <p>A. İmmün nedenli</p> <p>B. idiyopatik</p> <p>II. Tip 2 diyabetes* (insülin direnci ile göreceli insülin azlığı ve insülin direnci ile birlikte sekresyon defekti)</p> <p>III. Diğer spesifik tipler</p> <p>A. Pankreas hücre fonksiyonunun genetik defektleri</p> <p>Kromozom 12, HNF-1a (MODY3)</p> <p>Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)</p> <p>Kromozom 20, HNF-4a (MODY1)</p> <p>Mitokondrial DNA</p> <p>Diğer</p> <p>B. İnsülin etkilerinin genetik defektleri</p> <p>Tip A insülin direnci</p> <p>Leprechaunizm</p> <p>Robson-Mendenhall sendromu</p> <p>Lipoatrofik diyabet</p> <p>Diğer</p> <p>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <p>Pankreatit</p> <p>Travma/pankreatektomi</p> <p>Neoplazi</p> <p>Kistik fibrozis</p> <p>Hemokromatozis</p> <p>Fibrokalkülöz pankreatopati</p> <p>Diğer</p> <p>D. Endokrinopatiler</p> <p>Akromegali</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Glukagonoma</p> <p>Feokromasitoma</p> <p>Hipertiroidizm</p> <p>Somatostatinoma</p> <p>Aldosteronoma</p> <p>Diğer</p>	<p>E. İlaç ve kimyasallara bağlı hasar</p> <p>Vacor</p> <p>Pentamidin</p> <p>Nikotinik asit</p> <p>Glukokortikoid</p> <p>Tiroid hormon</p> <p>Diazoksit</p> <p>Beta-adrenerjik agonistler</p> <p>Tiazid</p> <p>Dilantin</p> <p>Alfa-İnterferon</p> <p>Diğer</p> <p>F. Enfeksiyonlar</p> <p>Konjenital rubella</p> <p>Sitomegalovirus</p> <p>Diğer</p> <p>G. İmmün nedenli diyabetin ender formları</p> <p>“Stiff-man” sendromu</p> <p>Anti-insülin reseptör antikolları</p> <p>Diğer</p> <p>H. Diyabet ile ilgili diğer sendromlar</p> <p>Down sendromu</p> <p>Klinefelter sendromu</p> <p>Turner sendromu</p> <p>Wolfram sendromu</p> <p>Friedrich ataksisi</p> <p>Huntington Hastalığı</p> <p>Laurence-Moon-Biedl sendromu</p> <p>Myotonik distrofi</p> <p>Porfiri</p> <p>Prader-Willi sendromu</p> <p>Diğer</p> <p>IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)</p>
--	---

Herhangi bir tipteki diyabetes mellituslu hasta hastalığın herhangi bir döneminde insüline gereksinim duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez.

2.1.3. Gebelikte Diyabetes Mellitus

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu diyabetes mellitustur. DM, gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diyabetes mellitus denir (17). Gebelikte görülen tüm diyabetlerin % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur (57). Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White gebe diyabetikleri klasifiye etmiş, bu klasifikasyon daha sonra modifiye edilmiştir. 1986'da ACOG Tablo 2'deki klasifikasyonu önermiştir (19, 61, 62). Pregestasyonel diyabetin de % 8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşturur (58).

Tablo 2. ACOG' a göre gebelikte diyabet sınıflaması

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	Postprandiya l glukoz (2 saatlik)	Tedavi
A-1	Gestasyonel	<105 mg/dL	<120 mg/dL	Diyet
A-2	Gestasyonel	>105 mg/dL	>120 mg/dL	İnsülin
	Başlangıç (yaş)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	
B	20'den büyük	< 10	Yok	İnsülin
C	10–19 arası	10–19	Yok	İnsülin
D	10'dan küçük	> 20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	Kalp	İnsülin

*Gebelik tanısı konduğunda <20. gestasyon haftasından önce 24 saatlik 500 mg ve üzeri proteinüri

Klas A diyabetikler OGTT'si bozuk ancak açlık ve postprandiya l plazma şeker değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. Bu hastalar esas olarak diyet ile regüle edilirler. Diyet yetersiz kalırsa insülin tedavisine geçilir. Bazı araştırmacılar açlık glukoz düzeylerine dayanarak bu sınıfın bir de alt sınıflandırmasını yaptılar. A1<105 mg/dl, A2>105mg/dl (63).

Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların sadece ortalama % 15'inde açlık glukoz seviyesi yüksektir. White klasifikasyonuna karşılık gelen B-H grupları arası sınıflandırma, pregestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin sınıflamasıdır.

Klas D, F, R'de vasküler hastalığın artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Klas A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayba daha yüksek oranda rastlanır (62).

2.1.4. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik, hormonal seviyelerin dramatik artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan yakıt kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Hamilelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (64). İlk trimesterde glukozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glukozu seviyesi daha düşüktür ve bu düşüş ortalama 15mg/dl kadardır. On ikinci gebelik haftasına doğru açlık kan glukozu değerleri en alt seviyeye iner. Progesterona bağlı gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselir. Sonuçta gebeliğin ilk yarısı maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu, anabolik bir dönemdir (63,65). Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glukoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Bu ise başta insan plasental laktojeni (HPL) olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanır (63). HPL, gebelikteki insülin rezistansından sorumlu başlıca hormondur ve bu etkisini kesin olmamakla birlikte insülinin reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirir. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glukoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur. Gebelik boyunca artan insülin direnci sonucunda maternal öglisemiye sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar. Normal gebelerde bu durum fizyolojik olarak tolere edilebilirken diyabetli kadınlarda ve daha önce diyabetli olduğu bilinmeyen birçok kadında gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır. Gebelik tipik olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (34). Özetle normal bir gebelikte;

- 1) Besin stimülasyonu sonucu artmış insülin salınımı.
- 2) Glukoz toleransında minimal bozulma.
- 3) Progresif insülin direnci görülür.

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (63). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (64-67,71). GDM'de karbonhidrat metabolizması yönünden iki özellik çok önemlidir. Birincisi, normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son trimesterde en yüksek noktaya ulaşan, tip 2 DM 'li hastalardakine benzer tarzdaki insülin direncidir. İkincisi ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasının artışıdır. Human koryonik somatomotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen major polipeptittir. Gebelik sırasında HCS maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçemezler. Fetus 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi doğrudan annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi varsa fetusta da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetal büyüme ve makrozominin yanı sıra fetal akciğerde alveol tip 2 hücrelerinden sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer matürasyonunda gecikme ve RDS (respiratuvar distres sendromu) görülmesinde artışa neden olur. İlk trimesterde maternal hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar anormal organogenezise yol açabilirler. Son trimesterde ise daha çok fetal makrozomiye neden olurlar.

2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'ta Tarama ve Tanı

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Önceleri tarama için sadece gebenin özgeçmiş ve aile hikâyesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısız 3 saatlik 100 gr OGTT'ye yönlendiriliyordu (72). Sadece hikâyeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak %50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (72, 73).

1990 yılında Chicago Workshop Conference Gestational Diyabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz plazma örnekleme yapılır. Testin 24-28'inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşikâr hale gelmesidir (74-78).

50 gr glukoz yükleme testinde eşik değer konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15'de 3 saatlik OGTT'ye geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık 1/5'inin tanısı gözden kaçmaktadır. ADA ve ACOG plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir (75, 79-81).

Tarama programları iki şekilde yapılabilmektedir:

1. İki basamaklı tarama: 50 gr oral glukoz yükleme testi yapılır, sonuç belirlenen eşik değer üzerinde ise 100 gr oral glukoz tolerans testine geçilir.
2. Tek basamak tarama: 75 gr oral glukoz yükleme testi yapılır.

50 gr glukoz yükleme testi tarama, 100 gr glukoz yükleme testi tanı, 75 gr glukoz yükleme testi ise hem tarama hem tanı testidir. Tek aşamalı test olarak Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanısı için iki saatlik 75 gr testi önermektedir. Pettitt ve arkadaşları geniş serilerinde tek aşamalı testin uygulamasının daha kolay, daha ucuz, gebe olmayanlarla daha karşılaştırılabilir olduğunu öne sürdü. Bu test gebe olmayan erişkinlerde uluslar arası kabul edilen tanı testidir. Ayrıca hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması tek aşamalı testin avantajıdır.

Tarama testinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. 50 gram test/günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin zamanına bakılmaksızın, 50 gram yüklemekten 1 saat sonra plazma glukozu ölçülür. Sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise gestasyonel diyabeti olanların %80'inde tanı konur (82).

Tablo 3. Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Serum veya plazma glukoz tarama önerileri
<p>Yüksek risk (aşağıdakilerden biri veya daha fazlası)</p> <p>a. Belirgin obezite (BMI > 27kg/m²)</p> <p>b. Birinci derece akrabada diyabet öyküsü</p> <p>c. Glukoz intoleransı öyküsü</p> <p>d. Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü</p> <p>e. Glukozuri</p>	İlk antepartum vizitte tarama yapılır, gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28. haftalar arasında tekrar edilir.
<p>Orta risk</p> <p>Düşük veya orta riskli gruba dahil olmayan hasta grubu</p>	Tarama gerekli değildir.
<p>Düşük risk (aşağıdaki tüm kriterler)</p> <p>a. < 25 yaş</p> <p>b. Düşük riskli ırksal veya etnik gruba dahil olmak*</p> <p>c. Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünün olmaması</p> <p>d. Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması</p> <p>e. Anormal glukoz testi hikayesinin olmaması</p> <p>f. Kötü obstetrik öykünün olmaması</p>	Tarama gerekli değildir.

*Düşük riskli gruplar, yerli Amerikan, siyah, güney veya doğu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakileri kapsar.

Yüksek riskli gruba risk taraması ilk antepartum vizitte tarama yapılır. Gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28'inci gebelik haftaları arasında test tekrar edilir.

ADA, tüm gebe kadınların 50 gr 1 saatlik glukoz yükleme testiyle 24-28. haftalar arasında taranmasının ve venöz plazma glukoz eşik değerini 140 mg/dl olarak kabul edilmesini önerir (75,83–86).

1982’de Carpenter ve Coustan yeni eşik değerleri bildirmişlerdir. Bu değerler National Diabetes Data Group (NDDG) değerlerinden 5-10 mg/dl düşüktür. En son 1998 yılında “The Fourth International Workshop Conference’de Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınması önerilmiştir (47,63).

Avrupa’da 75 gr 2 saatlik test kullanılırken Amerika’da 100 gr 3 saatlik test standartlaşmıştır. Tablo 4’te NDDG, ADA ve WHO’nın önerdiği plazma eşik değerleri görülmektedir.

Tablo 4. Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri

	National Diabetes Data Group 1979 (NDDG)	American Diabetes Association 1998 (ADA)		World Health Organization 1994 (WHO)	
				Bozuk Glukoz Toleransı	Diyabet
Oral glukoz tolerans testi için yükleme dozu, gr	100	100	75	75	75
Açlık kan şekeri, mg/dl	105	95	95	-	140
Zaman, Saat 1	190	180	180	-	-
Saat 2	165	155	155	140	200
Saat 3	145	140	-	-	-

*NDDG ve ADA değerlerinden en az ikisinin, WHO değerlerinden en az birinin eşit veya yüksek olması gestasyonel diyabet tanısı için gereklidir.

1982’de Carpenter ve Coustan, yeni eşik değerleri bildirmişlerdir. Bu değerler NDDG değerlerinden 5-10 mg/dl düşüktür. En son 1998 yılında “The Fourth International Workshop Conference’de Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınması önerilmiştir (47, 63). Bu değerler Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Gebelikte Diyabet Tanısında Carpenter ve Coustan değerleri

Ölçüm zamanı	Glukoz konsantrasyonu (Venöz plazma veya serum, mg/dl)	
	Tip I veya II Diyabetes mellitus	Gestasyonel diyabetes mellitus
Random*	200	----
Açlık	126	95 / 92
100 gr OGTT / 75 gr OGTT	----	180 / 180
1. saat	----	155 / 153
2. saat		
100 gr	----	140
3. saat		

*Oral glukoz yükleme veya tolerans testi haricinde herhangi bir zamanda yapılabilir, en az iki kere yüksek olması gereklidir.

Gestasyonel diyabet tanısı genellikle hastanın sonuçları bu iki değerden herhangi ikisine eşitse veya yüksekse konur. Gebelikte aşikâr diyabet tanısı için açlık kan şekeri (AKŞ) eşik değeri 140 mg/dl'den 126 mg/dl'ye düşürülmüştür. Eşik değerinin 126 mg/dl alınmasının nedeni bu seviyenin üstünde retinopati riskinin dramatik olarak artmasıdır. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a göre gebelerde 24 haftanın altında açlık kan şekeri 92 mg/dl ve üstü olması GDM tanısı için yeterlidir (85,89).

HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) çalışması diyabete bakış açısında değişikliğe neden olması nedeniyle önemli bir çalışmadır. HAPO çalışmasının amacı diyabet tanısı alan maternal glukoz seviyelerinin altındaki seviyeler ile perinatal sonuçların ilişkisini karşılaştırmaktır. Çalışma maternal plazma glukoz seviyelerinin kötü gebelik sonuçlarını arttırıp arttırmadığını sorguladı. 2000-2006 yılları arasında 75 gr OGTT ile çok merkezli (15 ayrı merkez) yapılan çalışmada 24-32 gebelik haftaları arasındaki yaklaşık 25505 gebe değerlendirmeye alındı. Hapo çalışması 24-32 haftalarda hiperglisemi ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki buldu. Maternal glukoz düzeyi arttıkça, doğum ağırlığı artışı, kord c peptid düzeyi (güçlü), primer sezaryen ve neonatal hipoglisemi (zayıf) ile pozitif ilişki göstermektedir. Maternal glukoz düzeyleri preeklampsi, prematüre doğum, omuz distosisi, doğum hasarı, yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi sıklığı ile ilişkilidir. Sonuç olarak önceki yıllarda gebelik için normal kabul edilen maternal gliseminin bile 24-28. haftadan itibaren

maternal ve perinatal riskleri arttırabildiğini bu çalışma gösterdi. Fakat çalışma kötü gebelik sonuçlarını arttırmayan eşik glukoz değerini söyleyemedi. Diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde maternal glukoz seviyeleri ile primer sonuçlar arasında devamlı bir ilişki saptandı (134).

2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'ta Tedavi ve Takip

Tedavinin ana amacı, glukoz seviyelerini gebelik için normal olan sınır aralığında tutabilmektir. AKŞ'nin ve postprandial glukoz değerlerinin normal olması hedeflenir. Postprandial 1.saat glukoz değerleri 120-140 mg/dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğunu gösteren çalışmalar vardır (90-92).

GDM tedavisi diyet, egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisidir. Diyet ile kan glukozu istenen düzeyde tutulamadığında insülin tedavisine geçilir. Açlık plazma glukozu 95 mg/dl'nin üzerinde ve postprandial 1. saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl'nin üzerinde ise insülin başlanması önerilir (63).

2.1.6.1. Diyet

Diyet tedavisinin ana amacı insüline karşı periferik cevabı güçlendirmektir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmaktadır. ACOG ve ADA'nın önerdiği kalori değerleri, normal kilolu kadınlarda 30 kcal/kg, normalin üstünde kilosu olan gebelerde ise 24 kcal/kg ve morbid obezlerde 12 kcal/kg'dır. Bu diyetin %40'ı karbonhidrat, %20 si protein ve %40 ı yağdan oluşmalıdır (63). Kalori alımı üç ana ve üç ara öğün şeklinde düzenlenmelidir. Kahvaltı porsiyonları minimum tutulmalı, öğle ve akşam yemekleri kalorisinin %30'arlık kısmını oluşturmalıdır.

2.1.6.2 Egzersiz

Egzersiz ile materyal glukoz seviyesi düşer. Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Jovanoviç-Peterson bu tip üst gövde kardiovasküler idmanının daha düşük glukoz düzeyleriyle sonuçlandığını göstermiştir. Egzersizin glukoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar (94).

2.1.6.3 İnsülin

İnsülin, GDM tedavisinde tek farmakolojik ajandır. Fakat son zamanlarda oral hipoglisemilerden sulfonilüre grubundan olan gliburidin plasentayı geçmediği ve fetüs açısından güvenli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34,63). ADA gebelik sırasında oral glukoz düşürücü ajanların kullanımını önermemektedir. 1999'da yapılan bir çalışmada normoglisemiye yakın düzeyler hem insülin hem de gliburid grubunda

eşit düzeyde elde edilmiştir. Oral hipoglisemik ajanlara atfedilecek belirgin neonatal komplikasyona rastlanmamıştır (34).

Diyet tedavisine rağmen açlık hiperglisemisi 105 gr/dl'nin üzerinde seyreden gestasyonel diyabetli kadınlarda insülin tedavisine başlanmaktadır. ADA ve ACOG diyet tedavisi ile açlık kan şekeri düzeyi 95 mg/dl veya altında veya 2. saat postprandial kan şekeri düzeyleri 120 mg/dl veya altında tutulamıyorsa insülin tedavisi başlanmasını önermektedir (96). Ayrıca Tip 1 ve Tip 2 DM olgularında hastalar oral antidiyabetik alıyor olsalar ve kan şekeri düzeyleri bu tedavi ile regüle olsa bile dörtlü insülin tedavisine başlanır. Sabah açlık kan şekeri yüksek ise orta uzun etkili insülin (NPH) başlanır. Başlangıç dozu gece 22:00 da tek doz 0,2 U(ünite)/kg insülinidir. Eğer kan şekeri postprandial yüksek ise aspart insülin kahvaltıdaki her 10 gr karbonhidrat için 1,5 U; öğle ve akşam yemeklerinde ise her 10 gr karbonhidrat için 1 U üzerinden hesap edilir. Eğer hem pre- hem post- prandial kan şekeri yüksek seyrederse 4 doz/gün şemasına geçilir. Günlük total doz ilk 6-18 hafta arasında 0,7 U/kg; 19-26 haftalar arasında 0,8 U/kg; 27-36 haftalar arasında 0,9 U/kg ve 37 haftadan term kadar 1 U/kg olarak hesaplanır ve total dozun dağılımı şöyle yapılır: Kahvaltı öncesinde %25 regüler insülin, öğle yemeği öncesinde %22,5 regüler insülin, akşam yemeği öncesinde %22,5 regüler insülin, yatmadan önce %30 NPH insülinidir.

Yapılan çalışmalarda postprandial glisemi takibinin preprandial takipten daha üstün olduğunu göstermiştir. Çünkü neonatal hipoglisemi, makrozomi, sezaryen doğum oranı daha iyi kan glukoz değerleri sağlandığında azalmış olarak bulunmuştur (61).

2.1.6.4 Takip

I-Antepartum izlem:

GDM tip A1 de gebe çok sıkı fetal antenatal testler yapılmaksızın izlenebilir. Glisemik kontrolün sağlanması için hasta 2 haftada bir görülür. GDM A1'de hastanın önemli bir hastalığı veya ölü doğum öyküsü, hipertansiyon, fetal gelişme geriliği gibi obstetrik risk faktörleri yoksa normal gebelik sürecindeki tetkiklerden farklı bir araştırma yapmaya gerek yoktur.

GDM tip A2 grubu ise pregestasyonel diyabetikler gibi takip edilirler. GDM'li hastalarda eğer obstetrik bir endikasyon yoksa insülin kullanmayanlarda 40. gebelik haftasından önce doğumun başlatılması için endikasyon yoktur (98).

Pregestasyonel diyabetli gebeler mümkünse prekonsepsiyonel dönemde değerlendirilmelidirler. Eğer hasta gebe kaldıktan sonra başvurdu ise, ilk vizitte detaylı sistemik muayene yapılmalı ve diyabete bağlı organ hasarlarının varlığı araştırılmalıdır. Oftalmolojik muayene ile retinopati, 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi ile böbreklerin durumu araştırılmalıdır. Beş yıldan daha uzun süreden beri diyabeti olanlarda ve 30 yaşın üstündekilerde Elektrokardiyografi (EKG) ile kardiyolojik durum değerlendirilmelidir (61, 67). Yine ilk vizitte gebenin glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyine bakılmalıdır. HbA1c önceki 12 hafta içindeki ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı için kronik glisemik kontrolün en iyi belirleyicisidir. Özellikle HbA1c düzeyi erken gebelikte %10 ve üzerinde ise fetal malformasyon riski %23'e yükselmektedir. Gebe kadın bu konuda bilgilendirilmelidir. HbA1c düzeyleri 4-6 haftada bir tekrar edilmeli ve hastada sıkı glisemi kontrolü sağlanmalıdır (52,101).

Tüm gebelere ilk trimesterde ultrasonografi (USG) yapılarak baş-popo mesafesine (CRL) göre gebelik haftası hesaplanmalıdır. Böylelikle ilerleyen haftalarda ortaya çıkabilecek makrozomi ya da gelişme geriliği tanıları daha kesin konulabilmektedir.

İkinci trimesterde 16-18. haftalarda maternal alfa-fetoprotein düzeyi bakılmalıdır. 18-22. haftalarda ikinci düzey USG ve fetal ekokardiyografi ile konjenital anomali araştırması yapılmalıdır. Burada dikkat edilecek nokta maternal alfa-fetoprotein düzeyleri diyabetik gebelerde düşük olabilir. Buna bağlı olarak yorum değişmektedir (102).

Maternal diyabet tek başına down sendromu gibi kromozom anomalilerinin riskini artırmaz. Bu nedenle amniyosentez gibi invaziv girişim endikasyonları genel popülasyonla aynıdır (52).

Üçüncü trimesterde glukoz kontrolünü izlemek ve preeklampsiyi değerlendirmek üzere haftalık muayene önerilir. Amniyotik sıvı hacminin yanı sıra, hem aşırı hem de yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için 3-4 hafta aralıklarla seri ultrasonografi uygulanır. Bu gebelerde fetal ölüm riski arttığı için 26-32. haftalarda fetal durumun takibi için haftalık kontroller yapılır. Eğer hastanın glisemi kontrolü kötü, nefropati veya hipertansiyon gibi komplikasyonlar varsa haftada iki kez NST (Nonstres test), haftalık kontraksiyon stress testi (CST) veya haftalık biyofizik profil takibi önerilir (61,103).

Diyabeti kontrol altında olmayan ve hipertansiyonu olan kadınlara hospitalizasyon önerilir. Artan hastane masraflarından dolayı, aşikâr diyabeti olan kadınlar için rutin antepartum hastane yatışları artık genellikle uygulanmamaktadır. Ancak hasta popülasyonunun çoğunu yoksul hastaların oluşturduğu Parkland Hastanesi deneyimi, ayaktan takip edilenlerde perinatal mortalite hızının iki katına çıktığını göstermiştir. Mortalitedeki bu artış yaklaşık 36. haftada gelişen açıklanamayan fetal ölümlere bağlıdır. Sonuç olarak, insüline bağımlı diyabeti olan pek çok kadın 34. haftadan doğuma kadar hospitalizasyonu artık kabul etmektedir (61).

II -Doğum zamanlaması ve yönetimi

Herhangi bir maternal ya da fetal endikasyon olmadığı sürece eğer glisemi kontrolü iyiye diyabetik gebeleri 40. haftadan önce doğurtma endikasyonu yoktur.

Diyabetle komplike gebeliklerde doğumu başlatmak için gerekli koşullar şunlardır (103) :

a) Fetal endikasyonlar: Non-reaktif NST, pozitif CST USG de fetal gelişme geriliğinin saptanması (Amnios sıvısının azalması ile birlikte), fetal büyüme hızının yavaşlaması, 40-41 haftalık gebelik, makrozomi ile beraber matür fetus.

b) Maternal endikasyonlar: Ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ile beraber matür fetüs, renal fonksiyonların bozulması (kreatinin klirensi< 40mL/dk)

c) Obstetrik endikasyonlar: Tokolizin başarısız olduğu preterm eylem, matür fetusla beraber indüksiyona uygun serviks.

Yapılan çalışmalar diyabetik gebelerin miada kadar takip edilebileceğini gösterse de obstetrisyenlerin çoğunun elektif olarak gebeliği sonlandırdığı görülmektedir. Gebelik yaşının doğruluğundan emin olmak kaydıyla akciğer matürasyonunun tamamlandığı kabul edilen 38,5 haftadan itibaren doğumun başlatılabileceği belirtilmektedir (103).

Diyabetik gebeliklerde makrozomi ve buna bağlı artmış omuz takılması riski nedeniyle tahmini fetal ağırlık 4000 g ve üstüdeyse sezaryenle doğum önerilmektedir. Bu gebelerdeki en sık sezaryen endikasyonlarını başarısız indüksiyon, ilerlemeyen travay, fetal distres oluşturmaktadır (104).

Diyabetik anne bebeklerindeki önemli bir komplikasyon olan yenidoğan hipoglisemisi travay esnasındaki glisemi düzeyiyle korelasyon gösterir. Peripartum dönemde maternal glukoz seviyelerinin normal değer aralığında olması şarttır. Amaç

glukoz konsantrasyonunu 80-110 mg/dl gibi dar bir aralıkta tutmaktır (108). Bunun için gebeye 0,5-1 ü/saat insülinle tamponize %5 DRL 100 ml/saat infüzyonu başlanır. Saatlik kapiller glukoz düzeyi ölçülerek doz ayarlaması yapılır (103) (Tablo 6).

Tablo 6. İntrapartum Maternal Glisemik Kontrol

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin dozu (U/saat)	Sıvılar(100 ml/saat)
< 80	0	%5DRL
80–100	0,5	%5DRL
100-140	1	%5DRL
141-180	1,5	İzotonik
181-220	2	İzotonik
>220	2,5	İzotonik
<p>İnsülin infüzyon yöntemi</p> <p>a. %5 Dekstroz ile 100 ml/ saat hızında glukoz infüzyonuna başlanır.</p> <p>b. 0.5 ü/saat dozunda regüler insülin infüzyonu başlanır.</p> <p>c. Gerekirse oksitosin başlanır.</p> <p>d. Saatlik olarak maternal kapiller glukoz seviyesi ölçülür ve ihtiyaca göre doz ayarlanır.</p>		

Eğer sezaryen planlanıyorsa gece insülin dozu yapılır, sabah dozu ise yapılmaz. Doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin olarak azalır. İnsülin ihtiyacı genellikle yarı yarıya azalır ve postpartum kiloya göre 0,6 ü/kg/gün' den hesaplanır (52,103).

2.1.7.Gestasyonel diyabette uzun dönemde prognoz

Gebeliğinde GDM tanısı almış kadınlarda gelecekte DM gelişme ihtimali yüksektir. Eğer gebelikte glisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duymuşsa 5 yıl içinde % 30 oranında DM geliştirir. Eğer diyet yeterli olduysa % 60 ihtimalle 10-15 yıl sonra DM gelişir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile bu kişilerde diyabetin açığa çıkışı geciktirelebilmektedir. GDM tanısı almış kadınlar postpartum 6-12. haftalar arasında ADA önerisi ile 75 g OGTT ile tekrar değerlendirilmeli, 3 yılda bir glisemik durum değerlendirmesi ile olası glukoz intoleransı veya pregestasyonel diyabet araştırılmalıdır (49,106-109).

2.2. Tanı ve Takipte Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

2.2.1. Keton Cisimleri

Yağ metabolizmasının yan ürünleridir. Keton cisimlerinin varlığı insülin eksikliği nedeniyle gıdaların iyi metabolize edilemediğini veya yetersiz karbonhidrat alımını düşündürür. Asetoasetat, aseton ve β -hidroksibütirik asit, diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidozun tanısı ve gidişinin izlenmesi için tayin edilir. Diyabetlilerde akut hastalık, stres, inatçı hiperglisemi [plazma glukozu >16,7 mmol/L (300 mg/dL)], gebelik, diyabetik ketoasidoz semptomları varlığında idrarda keton cisimleri tayini yapılmalıdır (110, 111).

2.2.2. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Hastaların glisemik kontrol derecelerini belirlemek adına tüm hastalarda ölçülmesi gereken bir parametredir (110). HbA1c, hemoglobinin β -zincirinin N-terminalinde bulunan valin aminoasidinin (β V1) α -amino grubunun glukoz ile tepkimesi (glikasyon) sonucu oluşur ve normal kişilerin hemoglobininin %4-6 kadarı HbA1c şeklindedir. Ölçümden önceki ortalama 3 aylık glukoz kontrolünü yansıtır. Bu testi yaptırmak için hastanın aç olması gerekmez. Son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. ABD'de tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yönteminin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabetin ve Komplikasyonlarının Kontrolü Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. DCCT çalışmasında kullanılan HPLC yöntemine göre normal sınırlar %4,0-6,0 (20-42 mmol/mol) arasındadır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş bu yöntemde HbA1c'nin non-diyabetik üst sınırı %6,0 (42 mmol/mol)'dir (113).

2.2.3. Fruktozamin

Plazmadaki glukozillenmiş proteinleri (%80 glukozillenmiş albumin) gösterir. Proteinlerin amino gruplarının glukozun karbonil grubuyla nonenzimatik olarak

bağlanmasıyla ketoaminler meydana gelir. Plazma keto-aminlerini isimlendirmek amacıyla genel olarak fruktozamin terimi kullanılır. Ölçümden önceki 1-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır. Serumdaki glukozile proteinler HPLC, afinite kromotografisi ve fotometrik yöntemler kullanılarak ölçülebilir. Diyabetli hastalarda kısa süreli (2-3 hafta) glukoz değişikliklerini göstermek amacıyla serum fruktozamin seviyesi ölçümü yapılabilir. Referans aralığı 1,61-2,68 mmol/l'dir (112). Ayrıca gebelikte kısa süreli glukoz kontrolünü değerlendirmek amacı ile veya bazı hemoglobinopatilerde de kullanılabilir (113).

2.2.4. Mikroalbumin

Mikroalbuminüri (UAE: Üriner albumin ekskresyonu): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette ilk olarak tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı tercih edilmelidir. En sık kullanılan ölçüm yöntemi immünotürbidimetrik yöntemdir. 24 saatlik idrarda 300 mg/gün'ün üstünde UAE mikroalbuminüri olarak yorumlanır. Mikroalbuminürinin prognostik anlamı vardır. Mikroalbuminüri tip 1 diyabetli hastaların %80'inde üriner albümin atılımı her yıl %10-20 artar ve 10-15 yılda klinik proteinüri, %20-40'ında nefropati gelişir (114).

2.2.5. İleri Glikasyon Ürünleri

Hücredeki glukoz kökenli dikarbonil prekürsörlerle hücre içi ve dışı proteinlerin nonenzimatik reaksiyonu (Maillard reaksiyonu) sonucu gelişen olaya 'glikasyon' denir. Protein glikasyonu ve ileri glikasyon ürünleri diyabetik komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati, kardiyomyopati, RA, osteoporoz) gelişmesinde önemli role sahiptir (115). Enzimatik onarım mekanizmasına rağmen protein glikasyonu kaçınılmaz bir olaydır ve artmış glukoz konsantrasyonunun bir sonucu olarak diyabet gibi durumlarda glikasyon son ürünleri proteinler üzerinde birikmeye devam eder. Proteinler üzerinde glikasyon son ürünlerinin birikmesiyle diyabetteki vasküler, renal, retinal ve nöral komplikasyonlar arasında ilişki vardır. Glikasyona uğramış proteinler, reseptörler aracılığıyla inflamatuvar yanıt oluşturarak gen aktivasyonuna ve bu aktivasyon sonucu çeşitli inflamatuvar hastalıklara neden olur. Proteinlerin glikasyonu, moleküler yapıyı, enzim aktivitesini, reseptör fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Yapılan son çalışmalarda ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) plazma membranında lokalize reseptörlerle etkileşime girdiği ve sinyalizasyonu bozduğu

gösterilmiştir. AGE reseptörleri (RAGE) olarak adlandırılan bu reseptörlerin diğer hücrel reseptörlerle etkileşime girmesi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli role sahiptir (115).

2.2.5.1. AGE-RAGE etkileşimi veya doğrudan AGE etkileri

2.2.5.1.a. Lipid peroksidasyonunda artış: Protein glikasyon ürünlerinin oksidatif yıkımı ve AGE reseptörleri aktivasyonunun indüklediği oksidatif stres oksijen radikallerinin yapımında artışa neden olur. Önemli antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz enzimi glikasyon sonucu inhibe olur. Oksidan koşullar ayrıca nitrik oksidin seviyesini azaltırken, endotelin-1 sentezini artırır. Bu etkiler hücre ve doku düzeyinde lipid peroksidasyonuna ve artmış vazokonstrüksiyona neden olur (116).

2.2.5.1.b. Hücrel aktivitelerin indüksiyonu: Proteinlerin glikasyonu ve AGE reseptörlerinin glike proteinler ile aktivasyonu, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α ve insülin benzeri büyüme faktörü-1A) (IGF-1A) gibi sitokinlerin sentez ve salgılanmasını artırır. Mitogenezi, mononükleer hücrelerin kemotaksisini, T-hücrelerinin aktivasyonunu ve interferon (IFN) gamma yapımını artırır. Hücrelerin bu şekilde istenmeyen uyarılmaları sonucu dokularda yeniden şekillenme ve bazal membranda kalınlaşma meydana gelir (116).

2.2.5.1.c. Proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişimler: Proteinlerin glikasyonu, proteinlerin net yüklerini ve konformasyonlarını değiştirir, çapraz bağlanmaları sonucu oluşan protein agregatları proteazlara dirençli hale geldiklerinden yenilenmez. Örneğin; lensteki kristalin proteinlerinin ileri glikasyonu gözde opaklaşmaya ve görme problemine neden olurken; diyabetik kişilerde kollajenlerin hızlı glikasyonu bu proteinlerin erken yaşlanmasına ve elastik özelliklerinin kaybolmasına yol açar (116).

2.2.5.1.d. Tromboz ve fibrinoliz üzerine etkileri: Protein glikasyonu doku ile ilgili tromboz faktörlerini artırır, trombomodülin sentezini azaltır. Trombosit agregasyonunu artırır, serin proteaz inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini artırdığından fibrin stabilizasyonuna neden olur. Trombositlerin yaşam süresi kısalmış, yapışkanlıkları artar. Fibrin ve fibrinojenin plazmine duyarlılıkları azalır, antitrombin III'ün fonksiyonları baskılanır (116).

2.2.6. Proteinlerin Glikasyonunun Sonuçları

Fibrinojenin glikasyonu; fibrinolizi ve trombojenik fibrin ağı oluşumunu bozar, vasküler disfonksiyona neden olur. Albüminin glikasyonu; uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasını bozar, serbest radikallerin oluşumuna neden olur, hücre içi glukoz alımının azalmasına, trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna yol açar. Kollajenin glikasyonu; fibrozis ve ateroskleroz gelişimine, cilt yaşlanmasına yol açar. IgG'nin glikasyonu; otoimmün olaylara, inflamasyona ve immunsupresyona yol açar (115).

2.2.7. Antikorlar

Diyabete özgü otoimmün göstergelerin ölçümü, tip 1A diyabetin erken tip 2 diyabetten ayrımı ve erişkinde gizli otoimmün diyabet (LADA; latent autoimmune diabetes in the adult) vakalarının tespiti gibi durumlarda önemli yararlar sağlamaktadır (131). Ayrıca tip 1A diyabetin önlenmesine ilişkin çalışmalarda riskli kişilerin tespit edilmesi ve izlenmesinde otoimmün göstergelere ihtiyaç vardır (117, 118). Klinik kullanımda en yaygın olarak kullanılan otoantikorlar; adacık hücre sitoplazmik antikoru (ICA, insülin antikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2), anti fogrin antikoru (IA-2β) (19). Son yıllarda, yeni bir gösterge olarak β hücresine özgü bir antikor olan çinko transporter antikoru (ZnT8A) tanımlanmıştır (118).

2.2.7.1. Adacık Hücre Sitoplazmik Antikoru (ICA): Adacık hücre sitoplazmasına karşı antikorlar ilk olarak 1974 yılında Bottazzo ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65), Glutamik asit dekarboksilaz 67 (GAD67), IA-2, IA-2β, karboksipeptidaz-H, osteopontin gibi birçok yapıya karşı gelişen antikorların aynı zamanda ICA olarak da belirdiği gösterilmiştir. ICA'lar adacık hücresinde sadece β-hücreleri ile değil α,γ,δ,ve PP (pankreatik polipeptid) hücreleri ile de etkileşime girerler. Dolayısıyla ICA'lar, tek bir yapıya karşı oluşan bir antikor değil, antikor karışımıdır. Adacık hücrelerinin yüzey antijenlerine karşı da antikor geliştiği 1978 yılında Lernmark ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Adacık sitoplazmik antikorların tayini indirekt immunofloresan (IF) yöntemi ile yapılır. Bu yöntemde, 0 grubu, taze iken dondurulmuş (total iskemi zamanı 0-4°C'de maksimum 6 saat), non-diyabetik insan kadavra pankreası kullanılır, bir dizi işlemden geçirildikten sonra floresan mikroskopta kesitler incelenir. Son yıllarda ticari kitler de

kullanıma girmiştir ama standardizasyon sağlanabilmiş değildir. Yeni tanı konulan tip 1 diyabette %80-90 gibi oldukça yüksek orandaki çocuk olguda ICA pozitif bulunur. Bir hastada ICA titresinin yüksek bulunması, halen bir miktar β -hücresinin mevcut olduğunun ve bu hücrelerin destrüksiyonunun devam ettiğinin göstergesidir. Zaman içinde hedef dokunun iyice azalması ile titre düşer ve tip 1 diyabet tanısından 10 yıl sonra vakaların çok azında (<%5) ölçülebilir düzeyde kalır (118).

2.2.7.2. İnsülin Otoantikorları (IAA): İnsülin β -hücresine spesifik otoantijendir. Ekzojen insüline karşı antikor geliştiği 1950'li yıllardan beri bilinmektedir ancak endojen insüline karşı otoantikor varlığı ilk kez 1983 yılında Palmer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Enzim aracılı immünsorbent deneyi (ELISA) veya tercihen radyoligand bağlama deneyi (RBA) ya da radyo immün assay (RIA) ile tayin edilebilir. IAA'nın pozitif bulunma sıklığı yaş ile ters orantılıdır (120, 121). Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli çocukların %50-70'inde IAA pozitif bulunur. Buna karşılık erişkin hastalarda sadece %20-30 olguda insüline karşı otoantikor vardır. Yaşı 15'in altında olan diyabetlilerde IAA pozitif bulunma oranı cinsiyet farkı göstermezken, 15 yaş üstü olanlarda erkek/kadın oranı 2/1'dir (118).

2.2.7.3. Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA): 1980'li yıllarda tip 1A diyabetli vakalarda tanıdan 10 yıl sonra dahi kalıcı olabilen, 64,000 Dalton (64 kD) ağırlığındaki adacık protein otoantijenine karşı antikor (anti-64 kD) tanımlanmıştır. 1990 yılında bu otoantijenin gama-amino bütirik asid (GABA) sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olarak bilinen ve esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunmakla birlikte pankreas adacık hücreleri, testis, over, adrenal bez ve böbrek gibi başka bazı ekstranöral dokularda da sentezlenen glutamik asid dekarboksilaz (GAD) olduğu anlaşılmıştır. Glutamik asid dekarboksilazın % 70 aminoasid homolojisi gösteren iki izoformu vardır: GAD65 ve GAD67. Bunlardan GAD65'e karşı antikor gelişimi diyabetli hastalarda daha sıktır. GADA ölçümü RIA, RBA veya ELISA ile yapılabilir (122). Son yıllarda geliştirilen, GAD65'e karşı antikorların ölçüldüğü ticari ELISA kitleri ile RIA'den daha yüksek duyarlılık ve benzer özgüllükte ölçüm yapılabildiği bildirilmektedir. Adacık sitoplazmik antikorlarına benzer şekilde, yeni tanı tip 1A diyabetlilerin % 70-80 gibi önemli bir kısmında GADA pozitif bulunur. Bununla birlikte, normal popülasyonda pozitif bulunma oranı ICA'ya kıyasla biraz daha fazladır (%2-3). Bu nedenle GADA prediyabetik dönemde ICA kadar

sensitif prediktif değer taşır, ancak ICA daha spesifiktir. GADA'nın tip 1A diyabet başlangıcından sonra uzun süre kalıcı olarak seyretmesi, retrospektif tanıda, özellikle tanıdan birkaç yıl sonra LADA olgularında önemli avantaj sağlar. Tekrarlanabilir olması ve daha az dalgalanma göstermesi testin diğer üstünlükleridir (118).

2.2.7.4. Çinko Transporter Antikorları (ZnT8A): Çinko transporter (ZnT8, Slc30A8) adacık hücrelerinde bir transmembran otoantijendir. Bu antijene karşı gelişen antikor (ZnT8A) 2007 yılından beri otoimmün diyabet için bir gösterge olarak kabul edilmektedir, ancak kullanımı henüz yaygın değildir. ZnT8 antikoru yeni tanı tip 1 diyabette % 60-80, kontrol grubunda <%2, tip 2 diyabette <%3, tip 1 diyabette birliktelik göstermesi olası otoimmün hastalıklarda %30 oranında pozitif bulunmuştur. Diğer yöntemlerle "otoantikor negatif" olarak sınıflandırılan hastaların %26'sında ZnT8A pozitif bulunmuştur. GAD ve IA2'nin aksine β -hücresine spesifik olması önemli avantajdır. Bu nedenle, ZnT8A ölçümlerinin adacık yıkım miktarının ve önleyici tedavilerin başarısının takibinde gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (123).

2.2.8. Adipositokinler ve İnflamatuar Mediyatörler

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Özellikle beyaz yağ dokusu, geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen apelin, resistin, adiponektin, ghrelin, leptin, visfatin, omentin gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organlardan biridir. Bütün bu adipokinler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom gibi bazı metabolik ve otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır (124).

2.2.8.1. Resistin: 12,5 kDa ağırlığında 108 aminoasitli dimerik yapıda bir adipositokindir (24, 25). Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur. Yapılan pek çok çalışmada resistinin insan endotel hücrelerinde VCAM-1 ve endotelin ekspresyonunu arttırdığı, tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (124, 126).

2.2.8.2. Adiponektin: Adiponektin esas olarak beyaz adipositlerden salınan 30 kDa olan bir proteindir. Glukoz metabolizması üzerine adiponektinin etkileri

adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) olarak adlandırılan iki farklı reseptör üzerinden gerçekleşmektedir. Adiponektin iskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu artırır. İnsülin direnci gelişmiş farelere adiponektin verilmesiyle hiperglisemi ve hiperinsülineminin düzeldiği gözlenmiştir. Vaka kontrollü çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin tip2 DM görülme sıklığının yüksekliği ile ilişkili olduğu ve ileride gelişen tip 2 diyabet için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (124, 127).

2.2.8.3. Leptin: 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon mevcuttur ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (24). Leptin hipotalamusa etki ederek nöropeptit Y salınımını inhibe etmektedir. Böylece iştah ve enerji harcanmasını düzenleyerek vücut ağırlığını dengeler (128,129). Obez insanlarda leptin rezistansı nedeniyle leptinin b-hücreler inde glukoz aracılı insülin sekresyonunu önleme özelliği ortadan kalkmakta ve ortaya çıkan kronik hiperinsülineminin insülininden bağımsız diyabetin patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir (130).

2.2.8.4. TNF-alfa: İlk defa yağ dokusu makrofajlarından salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF-alfa yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini artırır, tümör hücresinde TNF-alfa apoptotik etkili olup ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin-kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (124).

2.2.8.5. IL-6: İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma grubunun oluşturulması:

Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde takip edilen gebeler 2003 ADA önerileri doğrultusunda 24-28. hafta aralıklarında GDM taraması amacıyla Klinik Biyokimya Laboratuvarı'na yönlendirildi. 50 g glukoz, oral yoldan, günün herhangi bir saatinde ve hastanın aç olması gerekli görülmeden verildi. Glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz oksidaz yöntemi ile plazma glukozuna bakıldı. Bu çalışmada eşik değeri olarak ADA ve ACOG' un plazmada kan şekeri eşik değeri olarak önerdiği 140 mg/dl kullanıldı. 50 g oral glukoz verilmesini takiben 1. saat kan glukoz düzeyi 140 mg/dL (7,8 mmol/L)'yi aşan gebelerden yine Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği tarafından kesin tanı amacıyla 100 g OGTT istendi. OGTT uygulanmadan önceki gece saat 24.00'ten itibaren gebeler aç bırakıldı. 10-12 saatlik açlık süresinden sonra, açlık kan şekeri için sabah alınan venöz kanda glukoz oksidaz yöntemi ile plazma glukoz düzeyine bakıldı. Daha sonra 400 ml suda 100 g glukoz eritilerek içirildi. 1. , 2. ve 3. saat plazma glukoz düzeylerine bakıldı. Bu işlem esnasında sigara içmemeleri söylendi ve testin tamamlanmasını oturarak beklemeleri sağlandı. Çalışma grubu bu amaçla Klinik Biyokimya Laboratuvarı'na yönlendirilen gebelerden oluşturuldu.

Laboratuvarımıza bu amaçla başvuran gebelerden tip 1 ve tip 2 diyabeti olanlar, çoğul gebeler, tanısı konmuş endokrinopatisi olanlar, böbrek ve karaciğer hastaları, 18 yaş altı gebeler ile insülin salgılanmasına veya duyarlılığına etki edebilecek ilaç kullanan gebeler çalışma grubu dışında bırakıldı.

Gebelere 100 g OGTT uygulandıktan sonra ADA'nın 2003'de önerdiği gibi Carpenter ve Coustan'ın tanı kriterleri olan serumda açlık glukozunun 95 mg/dL (5,3 mmol/L), birinci saatte 180 mg/dL (10 mmol/L), ikinci saatte 155 mg/dL (8,6 mmol/L), üçüncü saatte 140 mg/dL (7,8 mmol/L) verilerini dikkate alarak eşik

değeri aşan herhangi iki değer varlığında gebeye GDM tanısı konuldu. Eşik değeri aşan herhangi bir değerde ise bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konuldu.

Araştırmamıza kabul edilen 180 gebe arasında 3 grup oluşturuldu. GDM tanısı konulan gebeler (n=59) GDM grubu olarak, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebeler (n=50) BGT grubu olarak ve eşik değerlerin altında kalan gebeler (n=71) ise kontrol grubu olarak çalışmamızda yer aldı. Tüm olgular bilgilendirildi ve çalışma için onayları alındı.

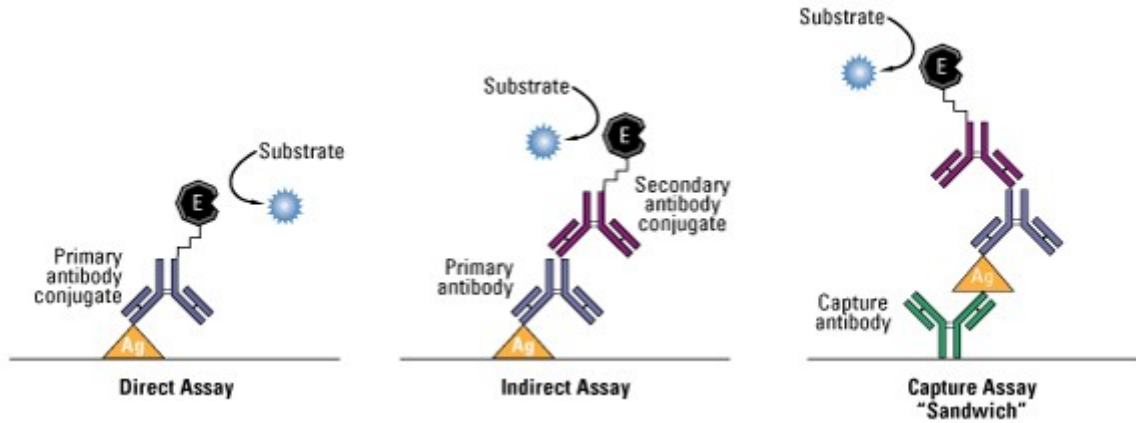
3.1.2. Hastalardan örnek alınması ve saklanması

12 saatlik gece açlığını takiben, hastalardan sabah 8:00 ile 10:30 arasında, en az 5 dakika istirahat sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Örnekler, en fazla bir saat içinde 2500 x g'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde glukoz ölçümleri bekletilmeden Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, Abbott Architect c8000 otoanalizatöründe (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) ticari kitler kullanılarak fotometrik yöntemle ölçüldü. Aynı gün çalışılmayan testler için serum örnekleri porsiyonlar halinde -80 °C'lik derin dondurucuda en fazla 4 ile 6 hafta saklandı.

3.2.Method

3.2.1. Değerlendirilen parametreler

Serum insan ileri glikasyon ürünleri(AGEs), karboksi metil lizin (CML) ve ileri glikasyon ürünü reseptör (RAGE/AGER) düzeyleri sandviç modeline dayanan enzim aracılı immün emme deneyi ELISA yöntemi ile saptandı (Şekil 1).

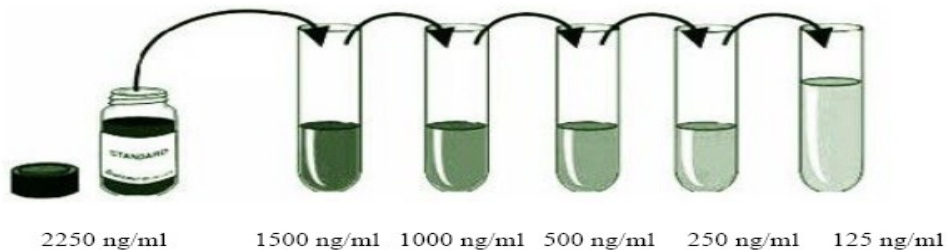


Şekil 1: ELISA formatları (sandviç tahlilleri vs doğrudan)

3.2.1.1.AGEs:

Serum AGEs düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (katalog no: SL0077Hu, SunLong Biotech Co, LTD) kullanılarak tespit edildi.

Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller AGEs'ye spesifik monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir (Şekil 2).



Şekil 2: AGE elde edilmesi

İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-peroxidaz enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır.

İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga

boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut AGEs konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3.2.1.2.CML:

Serum CML düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (katalog no: SL2270Hu, SunLong Biotech Co, LTD) kullanılarak tespit edildi.

Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller CML'ye spesifik poliklonal antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir. Üzerine biyotinlenmiş ikinci poliklonal anti-human antikor eklenir.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-peroxidaz enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır.

İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut CML konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

3.2.1.3.RAGE/AGER:

Serum RAGE/AGER düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (katalog no: SL1519Hu, SunLong Biotech Co, LTD) kullanılarak tespit edildi.

Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller RAGE/AGER'ye spesifik monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-peroxidaz enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır.

İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut RAGE/AGER konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 15,0 programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov yöntemiyle değerlendirildikten sonra, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güvenilirlik aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya araştırmamıza kabul edilen 180 gebe dahil edildi. Bu gebeler arasında 3 grup oluşturuldu. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı konulan 59 hastadan oluşan grup GDM grubu olarak, bozulmuş glukoz intoleransı (BGT) tanısı konulan 50 hastadan oluşan grup BGT grubu olarak ve eşik değerlerin altında kalan 71 gebeden oluşan grup ise kontrol grubu olarak çalışmamızda yer aldı.

Laboratuvarımıza bu amaçla başvuran gebelerden tip 1 ve tip 2 diyabeti olanlar, çoğul gebeler, tanısı konmuş endokrinopatisi olanlar, böbrek ve karaciğer hastaları, 18 yaş altı gebeler ile insülin salgılanmasına veya duyarlılığına etki edebilecek ilaç kullananlar çalışma grubu dışında bırakıldı.

4.1. Yaş

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun yaş ortalaması $30,93\pm 3,43$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 18 ve 43 olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin yaş ortalaması $32,92\pm 5,46$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 21 ve 42 iken, GDM tanısı konulan gebelerin yaş ortalaması $32,34\pm 5,43$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 19 ve 41 bulundu. ANOVA testi ile gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,059$) (Tablo 7).

Tablo 7. Yaş ortalama değerleri, standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
Yaş	$30,93\pm 3,43$	$32,92\pm 5,46$	$32,34\pm 5,43$	0,059

4.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Dünya sağlık örgütü (WHO) obezitenin tanısında ve sınıflandırılmasında vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin kullanılmasını önermektedir. WHO kriterlerine göre VKİ yoluyla obezitenin değerlendirilmesi tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. WHO Obezite Sınıflandırması

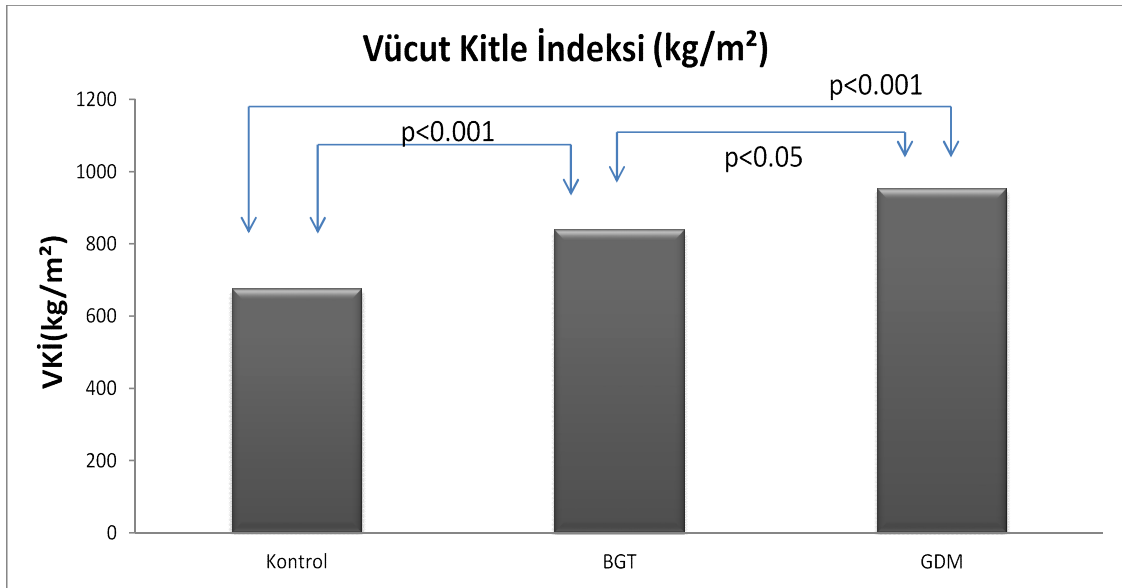
	Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)
Normal	18,5-24,9
Kilo Fazlalığı	25-29,9
Obezite	30-39,9
İleri Obezite	> 40

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun VKİ ortalaması $27,58 \pm 4,64$ iken, BGT' de VKİ ortalaması $30,98 \pm 4,63$, GDM'de VKİ ortalaması $33,43 \pm 5,96$ olarak bulundu. Yapılan ANOVA testi ile gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p=0,000$) (Tablo 9).

Tablo 9. Vücut kitle indeksi ortalama değerleri, standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
VKİ (kg/m²)	$27,58 \pm 4,64$	$30,98 \pm 4,63$	$33,43 \pm 5,96$	0,000

Üç grup VKİ açısından birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile GDM karşılaştırılmış olup p değeri 0,001 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile BGT karşılaştırıldığında p değeri 0,001, BGT ve GDM kendi aralarında karşılaştırıldığında p değeri 0,05 bulunmuştur (Şekil 3).



Şekil 3: Vücut kitle indeksi p değerleri gruplar arasında karşılaştırılması

4.3. Obstetrik Parametreler ve Gebelik Yaşları

Çalışma kapsamında bulunan gruplar arasındaki gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu, BGM ve GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Gebelik yaşı gruplar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,689$) (Tablo 11).

Tablo 10. Obstetrik parametrelerin ortalama değerleri

Değişken	Kontrol Grubu (N=71) Medyan (min-max)	BGT (N=50) Medyan (min-max)	GDM (N=59) Medyan (min-max)
Gravida	2 [1-6]	3 [1-7]	2 [1-5]
Parite	0 [0-4]	1 [0-5]	1 [0-3]
Yaşayan	1 [0-3]	1 [0-3]	1 [0-3]
Abortus	0 [0-4]	0 [0-4]	1 [0-3]

Tablo 11. Gebelik yaşlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
Gebelik yaşı (hafta)	26,5±1,3	27,2±1,8	27,4±1,7	0,689

4.4. Önceki Gebelikte GDM Öyküsü ve Ailede DM Öyküsü

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebeler ve GDM tanısı konulan gebeler önceki gebelikte GDM öyküsü olup olmadığı açısından karşılaştırıldı. Yapılan ki-kare testinde 3 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 12). Çalışma kapsamındaki kontrol grubu, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebeler ve GDM tanısı konulan gebeler ailede DM öyküsü olup olmadığı açısından karşılaştırıldı. Yapılan ki-kare testinde 3 grup arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 12. Önceki gebelikte GDM öyküsü

		TOTAL		GRUP					
				KONTROL		BGT		GDM	
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
GDM ÖYKÜSÜ	YOK	145	83,8%	69	97,2%	34	79,1%	42	71,2%
	VAR	28	16,2%	2	2,8%	9	20,9%	17	28,8%
	TOTAL	173	100,0%	71	100,0%	43	100,0%	59	100,0%

Tablo 13. Ailede DM öyküsü

		TOTAL		GRUP					
				KONTROL		BGT		GDM	
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
AİLE ÖYKÜSÜ	YOK	88	48,9%	52	73,2%	15	30,0%	21	35,6%
	VAR	92	51,1%	19	26,8%	35	70,0%	38	64,4%
	TOTAL	180	100,0%	71	100,0%	50	100,0%	59	100,0%

4.5. Sistol-Diyastol Oranları

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun sistolik kan basıncı ölçüm ortalaması $112,01 \pm 13,71$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 60 ve 153 olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin sistolik kan basıncı ortalaması $116,96 \pm 16,71$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 90 ve 170 iken, GDM tanısı konulan gebelerin sistolik kan basıncı ortalaması $121,36 \pm 15,02$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 90 ve 160 olarak bulundu. ANOVA testi ile gruplar arasında sistolik kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,002$) (Tablo 14).

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun diyastolik kan basıncı ölçüm ortalaması $70,75 \pm 14,30$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 50 ve 90 olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin diyastolik kan basıncı ortalaması $73,40 \pm 10,61$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin diyastolik kan basıncı ortalaması $74,58 \pm 9,88$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 60 ve 100 olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 60 ve 100 olarak bulundu. ANOVA testi ile gruplar arasında diyastolik kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,178$) (Tablo 14).

Tablo 14. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
Sistol (mmHg)	112,01±13,71	116,96±16,71	121,36±15,02	0,002
Diyastol (mmHg)	70,75±14,30	73,40±10,61	74,58±9,88	0,178

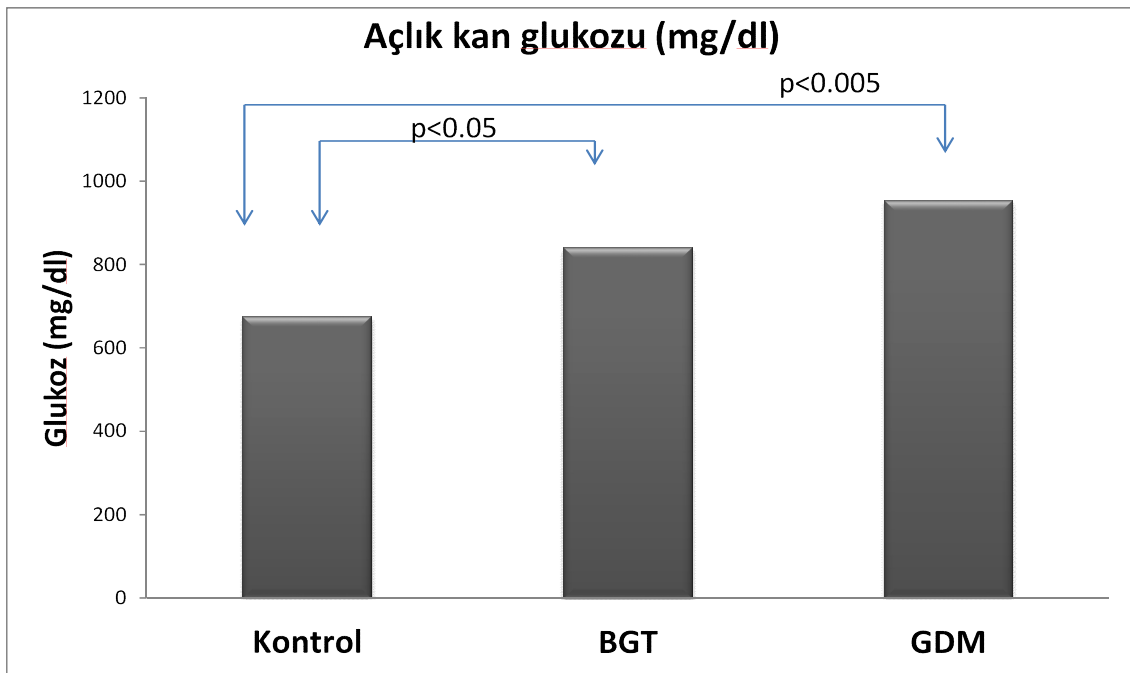
4.6. Açlık Kan Glukozu

Çalışma kapsamındaki kontrol grubundaki gebelerin açlık kan glukozu ölçümlerinin ortalaması $86,79 \pm 14,43$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 63 ve 185 olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin açlık kan glukozu ortalaması $99,76 \pm 30,28$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 61 ve 193 iken, GDM tanısı konulan gebelerin açlık kan glukozu ölçümlerinin ortalaması $104,58 \pm 38,36$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 60 ve 189 olarak bulundu. Gruplar arasındaki açlık kan glukozu değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Açlık kan glukozu değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
Açlık kan glukozu (mg/dl)	$86,79 \pm 14,43$	$99,76 \pm 30,28$	$104,58 \pm 38,36$	0,001

Üç grup açlık kan glukozu değerleri açısından birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile GDM kendi aralarında karşılaştırılmış olup p değeri 0,04 olarak bulunmuştur, anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile BGT karşılaştırıldığında p değeri 0,002 olarak bulunmuştur, anlamlı olarak değerlendirilmiştir. BGT ve GDM kendi aralarında karşılaştırıldığında p değeri 0,656 bulunmuştur, anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Açlık Kan glukozu değerlerinin karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı

4.7. RAGE/AGER Seviyeleri

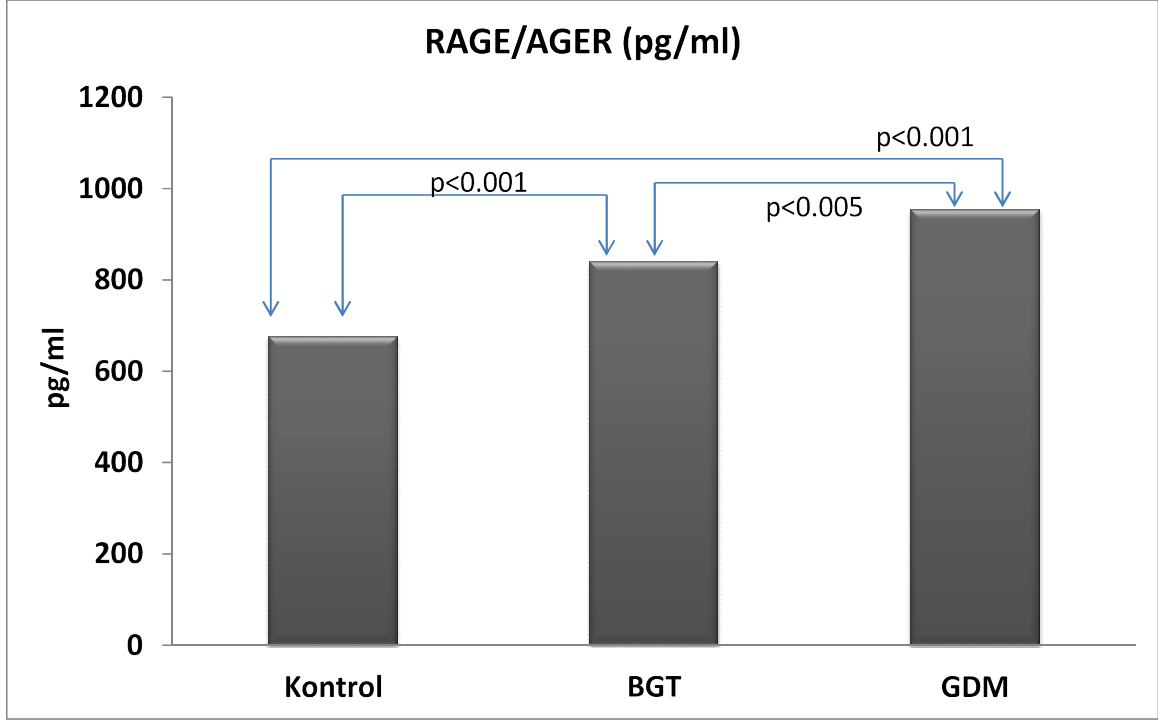
RAGE/AGER seviyelerinin kontrol grubundaki gebelerde ortalaması 676,19±97,51 olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin RAGE/AGER ölçümlerinin ortalaması 840,35±182,85 iken, GDM tanısı konulan gebelerin RAGE/AGER ölçümlerinin ortalaması 954,29± 216,24 olarak bulundu. Gruplar arasındaki RAGE/AGER seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi (p=0,000) (Tablo 16).

Tablo 16. RAGE/AGER değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
RAGE/AGER (pg/ml)	676,19±97,51	840,35±182,85	954,29± 216,24	0,000

Üç grup RAGE/AGER değerleri açısından birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile GDM karşılaştırılmış olup p değeri 0,000 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile

BGT karşılaştırıldığında p değeri 0,000 olarak bulunmuştur. BGT ve GDM kendi aralarında karşılaştırıldığında p değeri 0,002 bulunmuştur. Her 3 grubun kendi aralarındaki RAGE/AGER değerlerinin karşılaştırılması anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5).



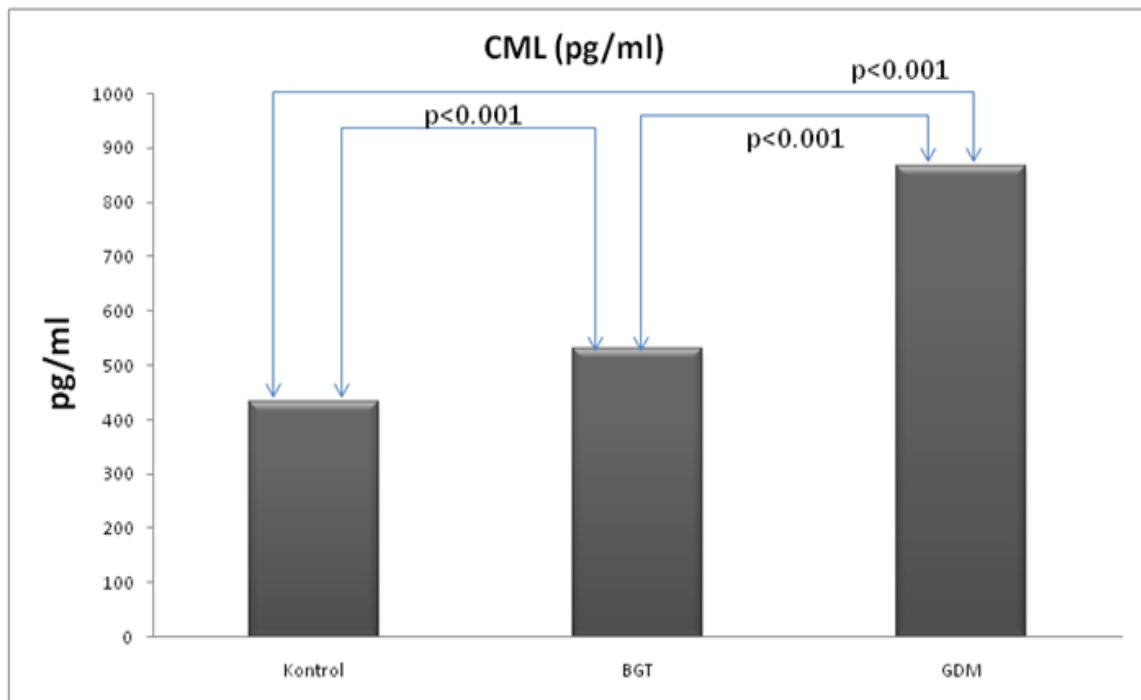
Şekil 5. RAGE/AGER değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı

4.8. CML Değerleri

Çalışma kapsamındaki grupların CML seviyelerinin kontrol grubundaki gebelerde ortalaması $433,01 \pm 57,49$ olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin CML ölçümlerinin ortalaması $530,14 \pm 100,74$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin CML ölçümlerinin ortalaması $865,60 \pm 174,70$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki CML seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 17).

Tablo 17. CML değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmalar

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
CML (pg/ml)	433,01±57,49	530,14±100,74	865,60±174,70	0,000

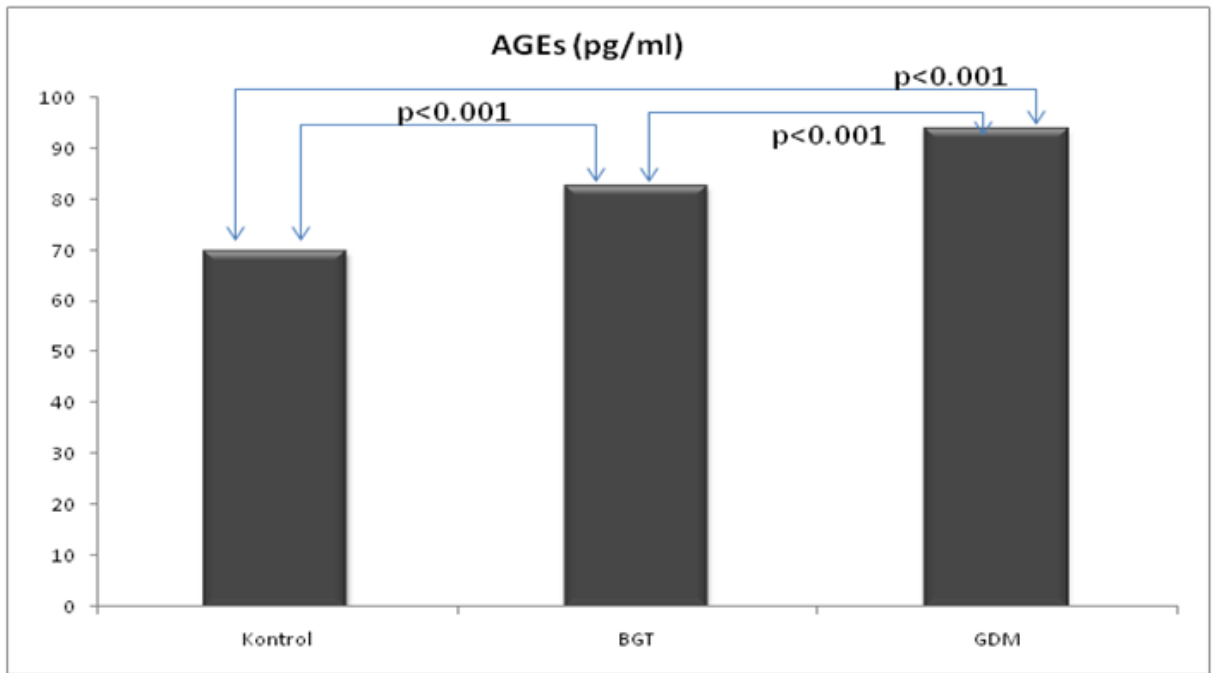
**Şekil 6.** CML değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı

4.9. AGE Değerleri

Çalışma kapsamındaki grupların AGE seviyelerinin kontrol grubundaki gebelerde ortalaması $69,91 \pm 8,84$ olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin AGE ölçümlerinin ortalaması $82,78 \pm 12,46$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin AGE ölçümlerinin ortalaması $93,99 \pm 16,70$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki AGE seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 18).

Tablo 18. AGE değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
AGE (pg/ml)	69,91±8,84	82,78±12,46	93,99±16,70	0,000

**Şekil 7.** AGEs değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı

4.10. OGTT Değerleri

Çalışma kapsamındaki grupların 50 gram ve 100 gram OGTT sonuçları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki gebelerin 50 gram OGTT sonuçlarının ortalaması $118,17 \pm 25,82$ olarak bulundu. Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin 50 gram OGTT sonuçlarının ortalaması $157,10 \pm 11,63$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin 50 gram OGTT sonuçlarının ortalaması $173,20 \pm 20,60$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki 50 gram OGTT sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 19).

Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin 100 gram 0. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $94,74 \pm 8,46$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin 100 gram 0. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $104,50 \pm 12,48$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki 100

gram 0. saat OGTT sonuçlarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 19).

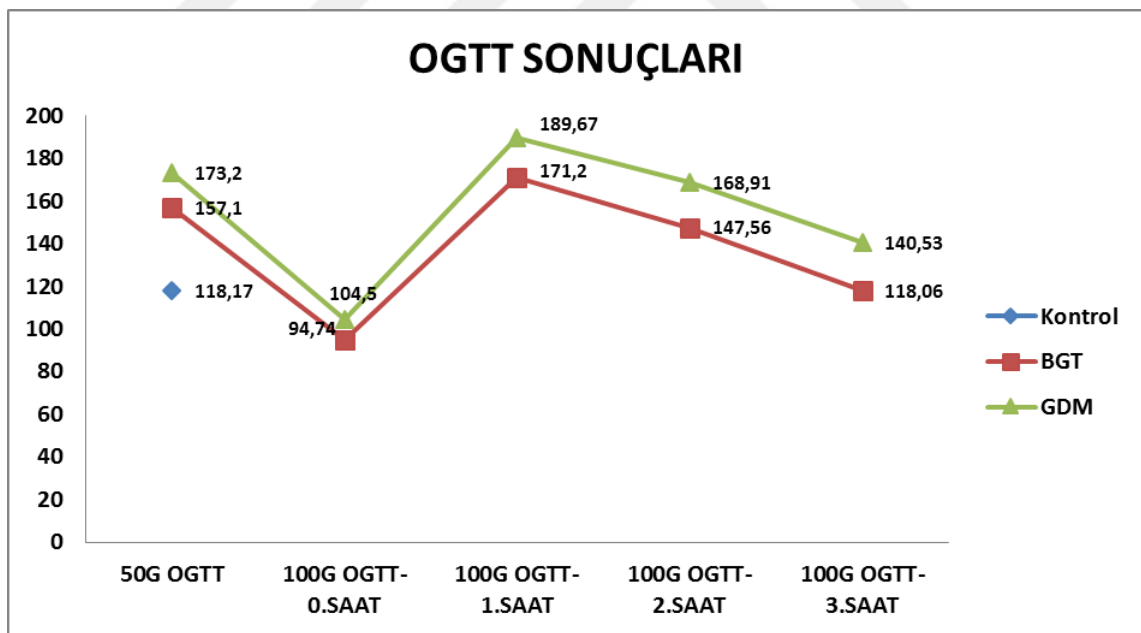
Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin 100 gram 1. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $171,20 \pm 11,20$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin 100 gram 1. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $189,67 \pm 21,62$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki 100 gram 1. saat OGTT sonuçlarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 19).

Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin 100 gram 2. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $147,54 \pm 11,82$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin 100 gram 2. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $168,91 \pm 21,93$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki 100 gram 2. saat OGTT sonuçlarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 19).

Bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin 100 gram 3. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $118,06 \pm 17,85$ iken, GDM tanısı konulan gebelerin 100 gram 3. saat OGTT sonuçlarının ortalaması $140,53 \pm 21,39$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki 100 gram 3. saat OGTT sonuçlarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$) (Tablo 19) (Şekil 8).

Tablo 19. OGTT değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametreler	Kontrol N=71	BGT N=50	GDM N=59	P
50 gr OGTT	118,17±25,82	157,10±11,63	173,20±20,60	0,000
100 gr OGTT 0.sa(mg/dl)	-	94,74±8,46	104,50±12,48	0,000
100 gr OGTT 1.sa(mg/dl)	-	171,20±11,20	189,67±21,62	0,000
100 gr OGTT 2.sa(mg/dl)	-	147,54±11,82	168,91±21,93	0,000
100 gr OGTT 3.sa(mg/dl)	-	118,06±17,85	140,53±21,39	0,000

**Şekil 8.** OGTT sonuçlarının karşılaştırılmasının grafik olarak dağılımı

4.11. Korelasyon Değerleri

Pearson Korelasyon Katsayısı, iki sürekli değişkenin doğrusal ilişkisinin derecesinin ölçümünde kullanılır. İki değişken arasında anlamlı bir ilişki var mıdır sorusunun cevabı aranır. Korelasyon katsayısı hesaplanmadan önce mutlaka serpilme grafiği yapılarak doğrusal ilişki olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değerler alır. Eğer;

$r=-1$ ise Tam negatif doğrusal bir ilişki vardır.

$r=+1$ ise, Tam pozitif doğrusal bir ilişki vardır.

$r=0$ ise, iki değişken arasında ilişki yoktur.

RAGE/AGER, CML, AGEs, glukoz ve BMI ölçümlerinin diğer parametreler ile korelasyonları Pearson korelasyon testi ile saptanmıştır. Tablolarda belirtilen R değerleri için yorum Tablo 20’da verilmiştir.

Tablo 20. Pearson korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları

Korelasyon katsayısı(r)	Yorumu
0,90-1,00	Çok yüksek ilişkili
0,70-0,89	Yüksek ilişkili
0,50-0,69	Orta şiddette ilişkili
0,26-0,49	Zayıf ilişkili
0,00-0,25	Çok zayıf ya da ilişki yok

RAGE/AGER, CML, AGEs, Glukoz ve VKİ nin korelasyon sonuçları şekilde gösterilmiştir (Şekil 9).

		RAGE/AGE R (PG/ML)	CML (pG/ML)	AGEs (NG/ML)	GLUKOZ	VKİ
RAGE/AGER (PG/ML)	R		0,732(**)	0,849(**)	0,427(**)	0,170(*)
	P		0,000	0,000	0,000	0,022
CML (pG/ML)	R	0,732(**)		0,658(**)	0,221(**)	0,334(**)
	P	0,000		0,000	0,003	0,000
AGEs (NG/ML)	R	0,849(**)	0,658(**)		0,581(**)	0,195(**)
	P	0,000	0,000		0,000	0,009
GLUKOZ	R	0,427(**)	0,221(**)	0,581(**)		0,094
	P	0,000	0,003	0,000		0,208
BMI	R	0,170(*)	0,334(**)	0,195(**)	0,094	
	P	0,022	0,000	0,009	0,208	

** p< 0.01 , * p< 0.05

Şekil 9. Korelasyon değerlerinin karşılaştırılması

Serum RAGE/AGE değerleri, serum CML ($r=0.732$, $p<0.001$), AGEs ($r=0.849$, $p<0.001$), glukoz ($r=0.427$, $p<0.001$) ve VKİ ($r=0.170$, $p<0.05$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Serum CML değerleri, serum AGEs ($r=0.658$, $p<0.001$), glukoz ($r=0.221$, $p<0.005$) ve VKİ ($r=0.334$, $p<0.001$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Serum AGEs değerleri, serum glukoz ($r=0.581$, $p<0.005$) ve VKİ ($r=0.195$, $p<0.01$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Serum glukoz değerleri, VKİ ($r=0.094$, $p<0.01$) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemiştir.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmasına karşın; tanı, tarama, takip ve tedavisinde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte anne ve fetüste morbidite ve perinatal mortaliteyi artıran nedenler arasında ön sırada yer alırken GDM'li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak 50 gr (bir saatlik) glukoz testi kullanılmaktadır ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Tanısal test olarak da 100 gr OGTT kullanılmaktadır. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) teriminin aslında normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluk olduğu gösterilmiştir (prediyabetik). BGT, diyabetes mellitus için majör risk faktörlerindedir. 10 yıl içinde diyabete ilerleme oranı %20-50 arasındadır. Kardiyovasküler risk faktörü oranları normal glukoz toleransı olanlar ile diyabetliler arasında bir yeredir. Makrovasküler komplikasyon (koroner arter hastalığı, gangren, stroke) riskleri artmıştır. Gebelikte görülen glukoz tolerans bozukluğunun perinatal morbidite ile sıkı bir ilişkisi vardır. Artmış sezaryen ve müdahaleli doğum, makrozomi ve toksemi oranları ile birliktedir. Ayrıca gebelik sonrasında ve ileriki gebeliklerinde diyabet gelişme oranları artmıştır. (2-5).

Gebelikte görülen diyabetin %90'ına yakın bir kısmının GDM olması ve perinatal morbiditeyi önemli derecede etkileyebilmesi nedeniyle gestasyonel diyabet önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelik sırasında gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konularak, kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesiyle fetusta ortaya çıkabilecek fetal makrozomi ve buna bağlı olarak gelişebilecek omuz distosisi, doğum travması, sezaryen sıklığında artış oranı azaltılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde ortaya çıkan hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar büyük ölçüde önlenip, maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir (2, 3, 6).

Kadınlarda 30 yaşında diyabet riski % 4,4 iken, 35 yaşında % 6,5 olmaktadır. VKİ 22 iken % 3,6 olan risk, VKİ25 olduğunda % 8,6'ya çıkmaktadır. Kişinin kilo artışı ile aile öyküsü pozitifliğinde risk yine artmaktadır. Aile özgeçmişinde DM öyküsünün olmaması durumunda diyabet riski % 4,4 iken, öykünün pozitif olması halinde % 8,8'e çıkmaktadır (55).

Bizim çalışmamızda diyabetik grubun ortalama yaşı $32,34 \pm 5,43$ olup kontrol grubundan hafifçe yüksek bulundu ($p > 0,05$). Dornhorst ve Rossi'nin 1998 yılındaki çalışmalarında yaş, değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda grupları yaş açısından karşılaştırdığımızda tarama testi negatif bulunan hastaların istatistiksel olarak, GDM ve bozulmuş glukoz toleransı grubuna göre daha genç oldukları izlendi ($p < 0,0001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu bulgu ileri yaşın GDM açısından bir risk faktörü olduğunu doğruluyordu (56).

Gebelik sayısı arttıkça 100 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Daha önceki konularda değinildiği gibi ve literatür bilgilerimizden gebelik sayısının gestasyonel diyabet risk faktörleri arasında olmadığını biliyoruz (Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu) (46). Bizim çalışmamız da genel bilgileri destekliyordu.

Aile özgeçmişinde diyabet sorgulananların %51,1'inde diyabet öyküsü pozitif bulunmuştur. Aile özgeçmişinde DM öyküsünün olmaması durumunda diyabet riski % 4,4 iken, öykünün pozitif olması halinde risk % 8,8'e çıkmaktadır. GDM öyküsü olanların %50'sinin sonraki gebeliklerinde GDM'nin tekrarlama riski vardır. Yapılmış olan bir çalışmada GDM'nin bir sonraki gebelikte tekrarlama oranı %30-35 olarak bulunmuştur (55). Luis Felipe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzeri çalışmalarda da gestasyonel diyabet sonrası hastalarda bozulmuş OGTT ve bozulmuş açlık glukozu oranları yüksek bulundu. Prospektif bir çalışmada GDM olan 90 gebenin 47'sinde (% 52) yine GDM gelişmiştir (66, 68). Bizim çalışmamızda da vakaların % 16,2 'sinde önceki gebeliklerde GDM öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda 100 gr OGTT testi bozuk olanlarda başvurudaki VKİ daha fazla idi. Yine Dudhbhai ve arkadaşları, 100 gr OGTT'si bozuk olan gebelerde VKİ'nin daha fazla olduğunu buldular. Benzer şekilde Di Cianni'nin İtalya'da yaptığı çalışmada, 100 gr OGTT'si bozuk olan ve GDM'si olan gebelerin VKİ'si daha fazla bulunmuştur. Bunları destekleyen benzer çalışmalar bulunmaktadır (64, 67).

Bizim çalışmamızda, 100 gr OGTT'si bozuk olanlarda ilk başvurudaki açlık kan şekerini daha yüksek bulduk ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Perruchini de OGTT'si bozuk olan hastalara retrospektif olarak bakıldığında başlangıç açlık kan şekerlerinin (AKŞ) yüksek olduğunu bildirmiştir(70).

Avustralyalı gebe kadınlarda karbonhidrat intoleransı çalışması (ACHOİS) ve hiperglisemi ve gebelik sonuçları (HAPO) çalışmalarında evrensel bir tarama uygulanmıştır. HAPO çalışmasına göre 28.haftada yapılan OGTT ile gebelik sonuçları arasında sürekli bir ilişki vardır. 2000-2006 yılları arasında 9 ülke ve 15 merkezi kapsayan HAPO çalışmasında yüksek kan şekeri seviyeleri ile artmış gebelik riskleri doğrudan bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca GDM ile direkt ilişkili komplikasyonlar; LGA, ilk sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi, indirekt gelişen komplikasyonlar; prematür doğum, omuz distosisi veya doğum yaralanmaları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsi olarak saptanmıştır. İngiltere'de son zamanlarda pek çok merkez, belirlenen risk faktörlerine sahip gebelere tarama yapmaktadır (87, 88).

Gestasyonel diyabet taraması mutlaka önerilmekle birlikte, bu konuda WHO, ADA, ACOG arasında hastalığın taranması, tanısı ve izlemi hakkında görüş birliği yoktur (1, 12). ADA tarama testinin maddi yükten dolayı sadece risk faktörü olan gebelere yapılmasını savunmaktadır ve düşük riskli olarak normal kilodaki, 25 yaşından küçük, düşük riskli etnik grup, birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olmayan, daha önceki gebeliğinde kötü obstetrik anamnezi olmayan gebeleri ifade etmektedir (1, 21). WHO ise açlık ya da spot glukoz değeri yüksek, belli etnik gruptaki, daha önceki gebeliğinde kilolu bebek hikâyesi olan veya ileri yaştaki gebelere tarama yapılmasını önermektedir (23). ACOG tüm popülasyonun taranmasının daha sensitif olabileceğini ileri sürmektedir (86,104). 1986'da ACOG tarafından 6214 gebenin evrensel olarak tarandığı bir çalışmayı Coustan ve arkadaşlarının değerlendirmesi sonucunda, evrensel tarama yerine selektif tarama yapılması durumunda GDM' lilerin %35'ine tanı konulamayacağı ortaya çıkmıştır (104). Coustan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, sadece yüksek riskli gebelerin tarandığı selektif taramada, gebelerin %50'sinin taranamayacağı ve bu durumda GDM' lilerin 1/3'üne tanı konulamayacağı bildirilmiştir (86, 104).

Bu çalışmada hastanemizde 2015-2016 yıllarında yapılan 50 gram tarama ve 100 gram tanı testlerinin sonuçlarını değerlendirerek GDM'li gebeler ile bozulmuş glukoz intoleransı olan gebelerde glukoz yıkım ürünleri ve reseptörlerini inceleyerek kontrol grubu ile karşılatırdık. Bu biyokimyasal testlerin tanısai değerini ve grupların birbirleri arasındaki farkları belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya araştırmamıza kabul edilen 180 gebe dahil edildi. GDM tanısı konulan 59 hastadan oluşan grup GDM grubu olarak, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan 50 hastadan oluşan grup BGT grubu olarak ve eşik değerlerin altında kalan 71 gebeden oluşan grup ise kontrol grubu olarak çalışmamızda yer aldı.

Üç grup RAGE/AGER, CML ve AGE değerleri açısından birbiriyle karşılaştırıldı. GDM tanısı konulan gebelerin RAGE/AGER ölçümlerinin ortalaması $954,29 \pm 216,24$ iken, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin RAGE/AGER ölçümlerinin ortalaması $840,35 \pm 182,85$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki RAGE/AGER seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

Çalışma kapsamındaki grupların CML seviyelerinin kontrol grubundaki gebelerde ortalaması $433,01 \pm 57,49$ olarak bulundu. GDM tanısı konulan gebelerin CML ölçümlerinin ortalaması $865,60 \pm 174,70$ iken, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin CML ölçümlerinin ortalaması $530,14 \pm 100,74$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki CML seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

GDM tanısı konulan gebelerin AGE ölçümlerinin ortalaması $93,99 \pm 16,70$ iken, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebelerin AGE ölçümlerinin ortalaması $82,78 \pm 12,46$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki AGE seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

Diyabette kronik hipergliseminin varlığı amino grubu içeren amino asit, protein, peptid, fosfolipid ve nükleik asit gibi makromoleküllerin non-enzimatik glikasyonu sonucunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) olarak isimlendirilen heterojen bileşiklerin oluşumuna yol açmaktadır. Diyabette aşırı miktarda oluşan AGE'ler dokularda birikmekte ve diyabetin mikro ve makro komplikasyonlarına yol açmaktadır. Günümüzde çok sayıda AGE türünün yapısı aydınlatılmış ve çeşitli özelliklerinden yararlanılarak saptanması mümkün olmuştur (95, 97, 99, 100, 105, 132).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), hücre yaşlanma süreci için risk molekülleridir. Vücudumuzdaki yapı taşları (protein, lipit ve nükleik asitler), fruktoz, galaktoz ve glukoz gibi monosakkaritlerle glikasyona uğrarlar. Glikasyon geri dönüşümsüz bir süreç olup spontan (nonenzimatik) olarak gerçekleşir ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs)'nin oluşumu ile sonuçlanır. AGE'ler vücut hücre ve dokularında birikerek diğer protein ve lipit molekülleri ile çapraz bağlar yapar bu yapıların inaktivasyon ve fonksiyon bozukluğuna yol açarlar (133).

Organizmada AGE'ler sadece endojen olarak oluşmazlar, dışarıdan gıdalarla da alınıp absorbe edilebilirler. Et, salam, sosis, pastırma ve hatta peynirler AGE içeren ürünlerdir. Öncelikle ızgara yapma, kızartma ve yağda kızartma ile uzun süreli yüksek ısıda pişirme işlemleri AGE miktarını misliyle artırabilir. Genel olarak birçok doymuş yağ asidi içeren gıdalar AGE açısından zengindir. Öncelikle endojen olarak oluşan AGE'ler ile ekzojen olarak absorbe edilen AGE'ler ayırt edilmelidir. Endojen oluşum, kan şekerinin uzun süreli yüksek seyretmesi (kronik hiperglisemi) sonucu gerçekleşir. Endojen AGE oluşumu vücut proteinlerinin fruktoz, galaktoz ve eser miktarda da glukoz ile glikasyonu sonucu oluşur (133).

Tahıllar ve özellikle buğdayın da AGE oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Buğdayın yapısında bulunan amilopektin A amilazlar tarafından hızla sindirilip emildiğinden kan glukozunun yükselmesine neden olur. Oksidatif stres ve inflamasyonun endojen AGE formasyonunu belirgin biçimde arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (82).

HbA1c, endojen olarak oluşan glikasyon ürünlerinden biridir ve hemoglobin molekülünün glikasyonunu gösterir. HbA1c, diyabet tanısı koymak için kullanılan bir test olmasının yanı sıra diyabetik bireylerde hastalığın takibi için de kullanılır ve dolaylı olarak son 8-10 haftalık kan glukoz düzeyi hakkında bilgi verir. Kuşkusuz toplam glikasyon ürünlerinin değerlendirilmesi için AGE'ler daha uygundur. Çünkü AGE düzeyleri ölçümü ile hem dışarıdan alınıp absorbe edilen glikasyon ürünleri hem de endojen olarak glikasyona uğrayan tüm protein ve nükleik asitlerin glikasyon ürünleri tespit edilir. Ayrıca AGE testi, glukozla birlikte fruktoz ve galaktoz ile oluşan glikasyon ürünlerini de ortaya koyar (82,133).

Günümüzde dolaşımdaki AGE'lerin floresan özelliklerinden yararlanılarak fluorometrik yöntemle analizi kullanılmakta ve bu yöntem ile total AGE ölçümü

yapılmaktadır. Ayrıca son yıllarda geliştirilen ELİSA, HPLC ve MS gibi yöntemlerin kullanılması ile spesifik AGE türleri ölçülebilmekle birlikte, HPLC, MS gibi yöntemlerin uygulama zorlukları, standartların elde edilememesi ve kullanılan cihazların pahalı olması gibi nedenlerle çok yaygınlaşmamışlardır (93).

Serum AGE düzeyinin düşürülmesi hipergliseminin düzelmesini ve oksidatif stres ile kronik inflamasyonun azalmasını sağlar. Bunun sağlanması için beslenme alışkanlıklarının yeniden düzenlenmesi önemlidir. AGE düzeyinin bilinmesi beslenme düzenlenmesine ilişkin hastanın motive edilmesini de sağlayacaktır. Et, salam, sosis, pastırma ve peynir ile yüksek glisemik indekse sahip tüm gıdaların yanı sıra buğday ve diğer tahıllara da dikkat edilir, zira tahıl ürünlerinin tüketilmesi (kepekli un ürünleri de dahil) kan glukoz düzeyinin belirgin şekilde artmasını sağlamaktadır (82,133).

Diabetesin kronik komplikasyonlarının gelişiminde AGE oluşumu ve etkileri önemli bir yer tutmaktadır. Bu heterojen bileşiklerin yapısının net bir şekilde anlaşılması, ölçüm yöntemlerinin standart hale getirilmesi, uzun dönem komplikasyonların patofizyolojisinin net bir şekilde anlaşılması, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli bir basamağın aşılması anlamına gelecek ve diyabetli hastalarda glikasyondan kaynaklanan geç dönem komplikasyonların gelişiminin izlenmesinde yeni bir araç olacaktır.

Ülkemizde ve dünyada sık görülen ve giderek sıklığı artan bir hastalık olan gestasyonel diyabetin yönetiminde tanısız ve prognostik yöntemler hastaların yaşam süresini ve hayat kalitesini artırması açısından önemlidir. Kullanıma girmiş olan ve halen araştırılmakta olan biyokimyasal belirteçlerden sensitivite ve spesifitesine göre hangilerinin rutin kullanıma girmesi gerektiği halen tartışılmaktadır.

Günümüzde halen gestasyonel diyabet taranması, tanısı ve izleminde kullanılacak yöntemler hakkında tartışmalar sürerken çalıştığımız biyokimyasal belirteçlerin gruplar arasında anlamlı olarak saptanması; gelecekte bu belirteçlerin ileri ve daha geniş çaplı çalışmalar ile daha standardize hale getirilip rutin tarama, tanı veya hastalığın takibinde kullanılmaları konusunda umut ışığı olmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada hastanemizde 2015-2016 yıllarında yapılan GDM 50 gram tarama ve 100 gram tanı testlerini tarayarak sonuçlarını değerlendirdiğimiz GDM'li gebeler ile bozulmuş glukoz intoleransı olan gebelerde glukoz yıkım ürünleri ve reseptörlerini inceleyerek kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bu biyokimyasal testlerin tanısal değerini ve grupların birbirleri arasındaki farkları belirlemeyi amaçladık. AGE, RAGE, CML seviyelerini tespit edip, grupların açlık kan glukozu, OGTT, sistol/diyastol oranları, VKİ ile ilişkilerini değerlendirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1-Kontrol grubu, bozulmuş glukoz toleransı ve GDM arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi.

2-Her üç gruptaki VKİ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu ile GDM karşılaştırılmış olup anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu ile BGT karşılaştırıldığında ve BGT ile GDM kendi aralarında karşılaştırıldığında p değeri 0,05 bulunmuştur. Anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3- Gruplar arasındaki gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu, BGT ve GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4-Gebelik yaşı gruplar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5-Gruplar arasında sistolik kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,002$).

6-Gruplar arasında diyastolik kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,178$).

7-Gruplar arasındaki açlık kan glukozu değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. ($p=0,001$)

8- Kontrol grubu, bozulmuş glukoz intoleransı tanısı konulan gebeler ve GDM tanısı konulan gebeler önceki gebelikte GDM öyküsü ve ailede DM öyküsü açısından karşılaştırılmış olup p değeri $<0,001$ olarak bulunmuştur, anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

9- Gruplar arasındaki RAGE/AGER seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her 3 grubun kendi aralarındaki RAGE/AGER değerlerinin karşılaştırılması anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

10-Kontrol grubu, BGT ve GDM arasındaki CML seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

11-Gruplar arasındaki AGE seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

12-Kontrol grubu, BGT ve GDM arasındaki 50 gram OGTT sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. BGT ve GDM 100 gram OGTT 0. Saat, 1. saat, 2. saat ve 3. saat sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p=0,000$).

Bu çalışmadaki amacımız; glukoz yıkım ürünlerinin BGT veya GDM erken tanısında yeri olup olmadığını araştırmaktır. 'Kontrol grubu ile BGT ve GDM grupları arasında AGE, RAGE, CML açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olabilir' hipotezinden yola çıkılarak yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonuçlarda; gruplar arasında belirteçlerin seviyelerinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Literatürde glukoz yıkım ürünleri ile bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel DM arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar AGE, RAGE ve CML değerlerinin, GDM erken tanısında katkısı olabileceğini düşündürmüştür ancak tarama ve tanıda bu parametrelerin kullanılabilmesi için maliyet analizine dayalı, sensitivite, spesifiteye uygunluğunu belirleyen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:251-60.
2. Gregory KD, Kjos SL, Peters RK. Cost of non-insulin dependent diabetes in women with a history of gestational diabetes; implications for prevention. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):782-6.
3. Yalçın HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy; could it be standardized for every population? *Am J Perinat* 1996;13(5):317-20.
4. Dyck R, Klomp H, Tan LK, et al. A comparison of rates, risk factors, and outcomes of gestational diabetes between aboriginal and non-aboriginal women in the Saskatoon Health District. *Diabetes Care* 2002;25:487-93.
5. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S. 1988. *Diabetes Care* 1995;18:1029-1033.
6. Khandelwal M, Homko C, Reece EA. Gestational diabetes mellitus: controversies and current opinions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:157-65.
7. Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes: what are our objectives? *Diabetes* 1991;40 :14-7.
8. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus: current concepts. *New Eng J Med* 1999;341(23):1749-56.
9. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*;1994;170:1036-47.
10. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993;269:60915.
11. Cousins L: Obstetric complications. In *Diabetes Mellitus and Pregnancy: Principles and Practice*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1995;455-68.
12. Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus in pregnancy: what are the best treatment options? *Drug Saf* 1998 Mar;18(3):209-20.
13. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990 ;301(6760):1070-4.
14. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265(6):731-6.

15. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, et al. Predicting Gestational Diabetes: Choosing optimal serum marker. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:140-417.
16. Couston DR. Methods of screening for and diagnosis of gestational diabetes. *Clin Perinatol* 1993;20:593-602.
17. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics 21' th ed.* Appleton & Lange:567-618, 2001.
18. Lazareviç B. Diabetes mellitus ı graviditet. *Opstetricija.* Ed. Dnuloviç DS. 1996;971.
19. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995;79:709-42.
20. Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kişnişçi HA, Gökşin E edit. Ankara 1996 sayfa: 368-72.
21. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
22. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org.1985 (Tech. Rep. Ser, no. 727).
23. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Diabetes Care*, Volume 20, No 7; 1997.
24. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care* 200528;1:37-42.
25. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998;(2):1-167.
26. Baekkeskov S, Neilsen JH. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;298:1679.
27. Schott M, Schatz D, Atkinson M et al; GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus; *J Autoimmunity* 1994;7:865-72.
28. Atkinson MA, Macleran NK.Are insulin autoantibodies markers for insulindependent mellitus? *Diabetes*1986;35: 894-8.
29. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, et al. Identification of a second transmem-brane protein tyrosine phosphatase, IA-2 J, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proc Natl AcadSci USA* 1996;93:2307-11.

30. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, et al. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3739-43.
31. Huang W, Connor E, DelaRosa T, et al. Although DR3-DQB1* may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4- DQB110302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1-5.
32. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303.
33. Banerji M, Lebovitz H. Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. *Diabetes* 1989;38:784-92.
34. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004;1023-61.
35. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, et al. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *AmJ Med* 1976;60:80-8.
36. Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett, JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *AmJ Physiol* 1982;243:E15-E30.
37. DeFronzo R, Deibert D, Hendler R, et al. Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *J Clin Invest* 1979;63:939-46.
38. Turner RC, Holman, RR, Matthews D, et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979;28:1086-96.
39. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957-69.
40. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;248:286-91.
41. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
42. Butkiewicz EK, Leibson C, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.

43. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Diabetes* 1994;43:741-5.
44. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44:79-85.
45. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; *Diabetes Care* 2003;26(1):103-5.
46. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(2):167.
47. Metin A, Göksun A. *Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331,2003.*
48. Silverman BL. Long term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40(2):121-5.
49. Lupo VR. Recurrence of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Gestational Diabetes* 1988:123-6.
50. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes in America, National Institutes of Health* 1995;95:703-17.
51. İsmail D, Özlem Ö. *Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-50, 2006.*
52. Yar. Doç.Dr. Serdar Özşener (Steven G.Gabbe'den) *Diabetes mellitus, Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri, 3'ncü baskı, sayfa 253-63.*
53. Casey BM, Lukas MJ, Mac Intire DD, et al. Population impact of universal screening for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:536-44.
54. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2003;1:26.
55. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-83.
56. From the American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (*Diabetes Care*, 1998;21(2):1-167).
57. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:1-6.

58. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. Endokrinoloji 'temel ve klinik' Kologlu S (ed) Medical Network, 1'nci baskı Ankara 1996;5:501-12.
59. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, et al. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinal Metab* 1982;54:247-53.
60. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diabetic patien *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):42-5.
61. Butte N. Carbohydrate and lipid metaboism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-61.
62. Catalano P. Longitudinal changes in insuline release and insuline resistance in nonobese pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667.
63. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 9th. Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies:326-37,2003.
64. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets.* 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers:1-61,2004.
65. 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: 343-50,1997.
66. Pallardo LF, Herranz L, Vaquero PM. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Women With Prior Gestational Diabetes Are Associated With a Different Cardiovascular Profile, *Diabetes Care* 2003;26:2318-22.
67. Knowler, WC: Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994;17:44550.
68. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M. Recurrence of gestafonal diabetes mellitys, *Obstet Gynecol* 1992;30:755.
69. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C. Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? *Diabetes Care.* 2007;30(7):1783-8.
70. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrafions to screen for gestational diabetesmeilitus. *BMJ* 1999;319:812-5.
71. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine Principles and Practise.* Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed. N. J Philadelphia, 1999: 964-95.

72. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006;23: 460-68.
73. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; *Saudi Med J* 2002;23(4):373-8.
74. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:504-8.
75. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994.
76. Lanni S, Barrett D. The predictive value of the 1-h 50-g glucose screen for diagnosing gestational diabetes mellitus in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:3759.
77. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy *Diabetes* 1964;13:278-85.
78. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
79. Deerachanawong C, Putiyanun C, Wongsuyat M, et al. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1070-3.
80. The latest figures from the Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH) Perinatal Mortality Surveillance Report 2007 show improvements in the stillbirth and neonatal death rates in the UK.
81. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO 1999 (WHO/NCD/NCS/99,2).
82. Schiekofer S. Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor kappa B in PBMCs. *Diabetes* 2003;52:621-33.
83. Kalhan SC, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O'Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* 1997;100:1175-81.
84. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in woman with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995;333: 1237-41.
85. Combs CA. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-57.

86. Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-11.
87. C Wren, G Birrell, G Hawthorne. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003;89:1217-20.
88. Dorte M. Jensen, Peter Damm. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care* 2004;27:2819-23.
89. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1):88- 90.
90. Owen J, Phelen ST, Landon MP, et al. Gestational diabetes survey. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:615.
91. Linda Hoffman, Chris Nolan, J Dennis Wilson, et al. Gestational diabetes mellitus – management guidelines. *MJA* 1998;169:93-7.
92. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-82,2002.
93. Kalousova M, Zima T, Malbohan ĪM, et al. Determination of advanced glycation end products. *Sb Lek* 2002;103:427-34.
94. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, et al: Prenatal dedection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insülin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1424.
95. Thomally PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol*. 1998;44: 1013-23.
96. Joanne Chatfield: ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. *American Family Physician* 2001;64:1.
97. Thomalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. Quantitative screening of advanced glycation end products in cellular and extrasellular protein by tandem mass spectrometry. *Biochem J* 2003;375:581-92.
98. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-6.
99. Vlasaara H. The AGE receptor in the pathogenesis of diabetic complications, *Diabetes Meteb Res Rev* 2001;17:436-43.

100. Wells-Knecht KJ, Brinkmann E, Wells-Knecht MC, et al. New biomarkers of Maillard reaction damage to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:41-7.
101. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, et al. Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005;28:2919-25.
102. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, et al. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003;111:221-6.
103. Malcolm JC, Lawson ML, Gaboury I, et al. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med* 2006;23:565-70.
104. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol* 1991;1:455-4.
105. Njoroge FG, Monier WM. The chemistry of the Maillard reaction under physiological condition, a review. *Prog Clin Biol Res* 1989;304:85-107.
106. Fong DS, Aiello L. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:84-87.
107. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
108. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:36.
109. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364.
110. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:61-99.
111. Adam B, Yiğitoğlu M R. *Tıbbi Biyokimya. Atlas Yayınları.* 2012;133-244.
112. Burtis C A, Ashwood E R. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry Third Edition.* W.B Saunders Company. 7968,1814.
113. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013.
114. Çaycı T, Akgül EÖ, Kurt YG. Diabetes Mellituslu Hastalarda 24 Saatlik, Anlık ve Gecelik İdrarlarda Mikroalbumin Ölçümü. *Fırat Tıp Dergisi* 2010;15(2):92-5.

115. Singh V P, Bali A, Singh N, et al. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18:1-14.
116. Busch M, Franke S, Ruster C, et al. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest* 2010;40:742-55.
117. Hinmana R M, Smith MJ, Cambier JC. B cells and type 1 diabetes in mice and men. *Immunol Lett* 2014;160(2):128-32.
118. Salman S, Satman İ. Diyabete Özgü Antikorlar ve Klinik Pratikte Kullanımları. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15:8-12.
119. Tülek N. Diyabet ve İmmün Sistem. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği. II.Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Sempozyumu*, 2012.
120. Yu L, Dong F, Miao D, et al. Proinsulin/Insulin Autoantibodies Measured With Electrochemiluminescent Assay Are the Earliest Indicator of Prediabetic Islet Autoimmunity. *Diabetes Care* 2013;36(8):2266-70.
121. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 1988;11:736-9.
122. Chao C, Huang G, Li X, et al.. Change of glutamic acid decarboxylase antibody and protein tyrosine phosphatase antibody in Chinese patients with acute-onset type 1 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal* 2013;126(21):4006-4012
123. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;23;104(43):17040-5.
124. Altaş S, Gürsu M F, Bulmuş F G. Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2011;6:17.
125. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
126. Verma S, Li SH, Wang CH, et al .Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;12;108(6):736-40.
127. Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin, Change in Adiponectin, and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2008;57(4):980-6.
128. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, ve ark. Obez Hastalarda Büyüme Hormonu, Leptin, Amilin, Glukagon Benzeri Peptid-1 Seviyeleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki. *Türk Biyokimya Dergisi* 2010;35(3):177-82.

129. Lee CY, Lee CH, Tsai S, et al. Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women. *Med Sci* 2009;25(3):116-25.
130. Koca C, Nilgün Altan N, Sepici Dincel A, ve ark. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6(3):99-107.
131. Paschke A, Grzelka A, Zawada A, et al. Clinical characteristics and autoantibody pattern in newly diagnosed adult-onset autoimmune diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123(7-8):401-8.
132. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, et al. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res* 2009;8:75469.
133. Sakai M.: Experimental studies on the role of fructose in the development of diabetic complications. *Kobe J Med Sci* 2002 ;48:125-36.
134. Donald RC, Lynn PL, Boyd EM et al. *J Obstet Gynecol.* 2010; 202(6):654