

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETLİ HASTALARDA SERUM
AROMATAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE LRH-1 (LİVER
RECEPTOR HOMOLOG-1) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Hasip TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç Dr. Nihayet Bayraktar

ŞANLIURFA

2019

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETLİ HASTALARDA SERUM
AROMATAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE LRH-1 (LİVER
RECEPTOR HOMOLOG-1) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Hasip TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç Dr. Nihayet Bayraktar

Bu çalışma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2019

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Hasip TAŞ'ın hazırladığı "Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve Liver Receptor Homolog-1 (LRH-1) Düzeylerinin İncelenmesi" konulu çalışma, 21/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Elif GÜREL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Harran üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü yönetim kurulunun 27/06/2019 tarih ve

2019/11/28.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

21/06/2019

Prof. Dr. Fırat DİLMEÇ

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doc. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmandığı sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Yrd. Doç. Dr. İsmal KOYUNCU üzere Tıbbi Biyokimya bölümündeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalıőmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Nesliőah ÇEBİ'ye Sümeyye BULUT'a Merve Ece DEMİRBAğ'a teőekkürü bir borç bilirim.

Çalıőmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teőekkürler ederim.

Şanlıurfa 2019

Hasip TAŞ

ÖZET

GESTASYONEL DİABETLİ HASTALARDA SERUM AROMATAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE LRH-1 (LİVER RECEPTOR HOMOLOG-1) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Hasip TAŞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışmada Gestasyonel Diabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve LRH-1 (liver receptor homolog-1) Düzeylerinin İncelenmiştir.

Gestasyonel diyabet, ilk defa gebelik sırasında saptanmış kan şekeri yüksekliği olup tip 2 diyabet gelişimi için risk olan prediyabet durumlarından biridir.

Gestasyonel diyabetlide gebelik öncesinde diyabet yoktur. Gebelik sırasında bazı hormonlar bebeğin gelişimi için normalden daha fazla salgılanır. Bu da kan şekerinin yükselmesine neden olur. Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu bir sitokrom P450 enzimidir. Kadınlarda üreme sisteminde, yağ dokusunda, karaciğer, beyin ve testislerde bulunur. Aromataz enzimi aynı zamanda testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur. Aromataz enzimi östrojen üretimi yanında vücut yağ dağılımının düzenlenmesinde rol oynar.

liver receptor homolog-1 (LRH-1) ayrıca bilinen NR5A2 (nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2) insanlarda NR5A2 geni tarafından kodlanan bir proteindir. LRH-1, hücre içi transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir.

LRH-1, gelişim, kolesterol taşınması, safra asidi homeostazı ve steroidogenezisin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. LRH-1, bağırsak, karaciğer ve ekzokrin pankreas dahil endodermden türetilen dokularda ve ayrıca overde ifade edilir. Bu dokularda, LRH-1 gelişiminde, ters kolesterol taşınımı, safra asidi homeostazı ve steroidojenezde baskın bir rol oynar.

Bu çalışmanın amacı Gestasyonel diyabette aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1'in seviyeleri ile ilgili verileri gözden geçireceğiz. Bu veriler, aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1 i önemli fonksiyonel farklılıkları vurgulamakta ve düzeylerinde meydana gelen değişimleri belirlemek tedavisi için yeni projelere ışık tutacak ve biyolojik cevabı modifiye edici olarak klinik kullanımı özellikle tedavi için yarar sağlayacaktır.

Bütün bu araştırma sonuçlarından yola çıkarak Gestasyonel Diabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve LRH-1 (liver receptor homolog-1) Düzeylerinin İncelenmesi amaçlanmıştır.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM AROMATASE ENZYME AND LRH-1 (LIVER RECEPTOR HOMOLOG -1) LEVELS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES

Hasip TAŞ

Department Of Medical Biochemistry, Master Thesis

In this study, Serum aromatase enzyme activity and LRH-1 levels were investigated in patients with gestational diabetes.

Gestational diabetes is a condition in which the baby's blood sugar level is elevated during pregnancy and is a risk factor for developing Type 2 diabetes.

Gestational diabetes does not have diabetes prior to pregnancy. During pregnancy, some hormones are secreted more than normal for the development of the baby. This causes the blood sugar to rise. Aromatase is a cytochrome P450 enzyme responsible for the conversion of androgens into estrogens. It is found in the reproductive system, fat tissue, liver, brain and testicles. Aromatase enzyme is also found in germ cells in the testis with Leydig and Sertoli. Aromatase enzyme plays a role in regulating the body fat distribution as well as the production of estrogen.

liver receptor homologous-1 (LRH-1) is also known as nr5a2 (nuclear receptor subfamily 5, Group A, member 2) A protein encoded by the nr5a2 gene in humans. LRH-1 is a member of the recombinant receptor family of intracellular transcription factors.

LRH-1 plays a critical role in the development, transport of cholesterol, homeostasis of bile acids and the regulation of steroids. LRH-1 is expressed in tissues derived from endoderm, including the gut, liver and exocrine pancreas, and also overde. In these tissues, it plays a dominant role in the development of LRH-1, reverse cholesterol transport, bile acid homeostasis and steroids.

The aim of this study was to investigate the data on aromatase enzyme activity and levels of LRH-1 in gestational diabetes. These data highlight significant functional differences in aromatase enzyme activity and LRH-1 and shed light on new projects for the treatment of changes occurring at levels and will benefit especially for the treatment of clinical use as a biological response modifier.

The aim of this study was to investigate Serum aromatase enzyme activity and LRH-1 levels in patients with gestational diabetes.



İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	i
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	3
2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Ülkemizdeki Sıklığı	5
2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Patofizyolojisi	5
2.2.4. GDM Risk Faktörleri	7
2.2.5. GDM Tanısı	8
2.2.6. Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) Aşamaları	10
2.2.7. GDM Taraması Konusundaki Tartışmalar	11
2.2.8. GDM Komplikasyonları	14
2.3. Gestasyonel Diyabette Tedavinin Yararları	27
2.3.1. Tedavi Yaklaşımı	28
2.3.2. Tedavi Seçenekleri	28
2.4. Aromataz İnhibitörlerinin Folikül Stimulan Hormon ve Spermatogenez Üzerine Etkileri	32
3. MATERYAL ve METOD	33
3.1. Materyal	33

3.2. Yöntem	33
3.2.1. Eliza Yöntemi ile Aromataz Enzim Aktvitesinin Belirlenmesi	33
3.2.2. Eliza Yöntemi ile LRH-1 Düzeyinin Belirlenmesi	35
3.3. İstatistiksel Analiz	36
3.4. Bulgular	36
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR	48
7. EKLER	49
Ek-1 Etik Kurul Kararı	
EK-2 Turnitin Raporu	
EK-3 Tez Veri Giriş Formu	

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. : Gestasyonel DM risk faktörleri (TEMD 2018 Diyabet tedavisi klavuzundan alınmıştır).....	8
Tablo 2.2. : Gestasyonel diyabet tanı kriterleri	11
Tablo 2.3. : Gestasyonel diyabette görülen maternal komplikasyonlar	15
Tablo 3.1. : Konsantre 10 ng/ml (1 ml) Standart Çözelti Dilüsyonları	34
Tablo 3.2. : Konsantre 8 ng/ml Standart Çözelti Dilüsyonları	35
Tablo 3.3. : Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Dağılımlar.....	37
Tablo 3.4. : Hasta Grubunun Yaşlarına Göre Dağılımları	37
Tablo 3.5. : Kontrol Grubunun Yaşlarına Göre Dağılımları	38
Tablo 3.6. : Gestasyonel Diyabetik Hasta ve Kontrol Grubunun ARO, LRH1 değerleri	38
Tablo 3.7. : Hasta ve Kontrol Grubuna Ait ARO değeri T-testi	42
Tablo 3.8. : Hasta ve Kontrol Grubuna Ait LRH-1 düzeyi karşılaştırması.....	42
Tablo 3.9. : Hasta ve Kontrol Grubuna Ait ARO ve LRH-1 düzeyi karşılaştırması	42

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** : TEMD 2018 önerilerine uygun şekilde GDM tarama algoritması..... 13
- Şekil 2.2.** : Gebelerin GDM açısından tarama, takip ve tedavi protokolü algoritması
(“Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician. 2015;91460–7.” Makalesinden Türkçe’ye uyarlanmıştır.)..... 31



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 3.1. :Hasta grubu ARO Histogram Grafiği.....	39
Grafik 3.2. :Kontrol grubu ARO Histogram Grafiği	39
Grafik 3.3. :Hasta ve kontrol grubu ARO Değerleri.....	40
Grafik 3.4. :Hasta grubu LRH1 Histogram Grafiği	40
Grafik 3.5. :Kontrol grubu LRH1 Histogram Grafiği.....	40
Grafik 3.6. :Hasta ve kontrol grubu LRH1 Değerleri	41



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği

ADA: American Diabetes Association

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

APG: Açlık plazma glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

dL: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EMR: Erken membran rüptürü

g: Gram

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GH: Büyüme hormonu

HbA1c: Glikolize hemoglobin

hCS: İnsan koryonik somatomotropin

hPL: İnsan plasental laktojen

IADPSG: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IUGR: İntrauterin büyüme geriliği

KH: Karbonhidrat

L: Litre

MAS: Mekonyum aspirasyonu sendromu

NIH: National Institutes of Health

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PIH: Gebelik ilişkili hipertansiyon

RDS: Respiratuvar distress sendromu

C/S: Sezaryen kesi

TEMD: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

VKİ: Vücut kitle indeksi

VUR: Vezikoüreteral reflü

1.GİRİŞ

Diabetes Mellitus (D.M) kan glukoz konsantrasyonunun kronik olarak yüksek olduğu bir durumdur. Bu duruma sebep olan mutlak veya rölatif insülin yokluğudur. Diyabetin iki ana tipi, Tip 1 ve Tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet en çok görülen diyabet türü olup, çoğu beyaz toplumlar ve batılı ülkelerdeki olguların % 85'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerdeki diyabetin % 95'inden fazlasından sorumludur. Tüm diyabet formlarının en önemli klinik özelliklerinden biri, ciddi doku komplikasyonlarıyla birlikte olmalarıdır. Bu, komplikasyonlar diyabet başlangıcından uzun yıllar sonra ortaya çıkar ve göz, böbrek, sinirlerdeki küçük damarları etkiler (mikroanjyopati).

Diyabetik retinopati, batı dünyasında çalışma yaşındaki grupta körlüğün en sık sebebidir. Periferik ve otonom nöropati, ayak ülserleri, empotans, diyare, postural hipotansiyon ve diğer hastalıklara katkıda bulunurken, diyabetik nefropati böbrek yetersizliğinin başlıca sebebidir. Diyabetik hastalarda arteriyel hastalık da (ateroskleroz veya makroanjyopati) belirgin olarak artmıştır(1). Diyabet akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, tirotoksikoz gibi birçok endokrin hastalıkla birlikte olacağı gibi, kendisinin de endokrin fonksiyon üzerine etkileri vardır. Endokrin fonksiyon üzerine olan etkilerinin başlıcaları büyüme, tiroid, adrenal, kardiyovasküler hormonlar ve gonadal fonksiyon üzerine olan etkileridir(2).

Gestasyonel diyabetlide gebelik öncesinde diyabet yoktur. Gebelik sırasında bazı hormonlar bebeğin gelişimi için normalden daha fazla salgılanır. Bu da kan şekerinin yükselmesine neden olur. Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu bir sitokrom P450 enzimidir. Kadınlarda üreme sisteminde, yağ dokusunda, karaciğer, beyin ve testislerde bulunur. Aromataz enzimi aynı zamanda testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur. Aromataz enzimi östrojen üretimi yanında vücut yağ dağılımının düzenlenmesinde rol oynar(3;4). Liver receptor homolog-1 (LRH-1) ayrıcada bilinen NR5A2 (nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2) insanlarda NR5A2 geni tarafından kodlanan bir proteindir. LRH-1, hücre içi transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir(5;6). LRH-1, gelişim kolesterol taşınması safra asidi homeostazı ve steroidogenezinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

LRH-1, bağırsak, karaciğer ve ekzokrin pankreas dahil endodermden türetilen dokularda ve ayrıca overde ifade edilir. Bu dokularda, LRH-1 gelişiminde, ters kolesterol taşınımı, safra asidi homeostazı ve steroidojenezde baskın bir rol oynar(5;6).

Çalışmanın Amacı

Gestasyonel diyabet, ilk defa gebelik sırasında saptanmış kan şekeri yüksekliği olup tip 2 diyabet gelişimi için risk olan prediyabet durumlarından biridir.

Gestasyonel diyabetlide gebelik öncesinde diyabet yoktur. Gebelik sırasında bazı hormonlar bebeğin gelişimi için normalden daha fazla salgılanır. Bu da kan şekerinin yükselmesine neden olur. Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu bir sitokrom P450 enzimidir. Bu çalışmanın amacı Gestasyonel diyabette aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1'in seviyeleri ile ilgili verileri gözden geçirilmiştir. Bu veriler, aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1 önemli fonksiyonel farklılıkları vurgulamaktadır ve düzeylerinde meydana gelen değişimleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 yılında yayınladığı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda Diyabetes Mellitus(DM) şu şekilde tanımlanmıştır: Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat(KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur.

DM, sürekli tıbbi bakım gerektiren ciddi bir kronik hastalıktır(7). 2014 yılında küresel anlamda bakıldığında, DM hastalığıyla yaşayan yetişkin sayısı,1980 yılı ile 2014 yılı kıyaslandığında prevalansın %4,7'den %8,5 değerine çıkarak yaklaşık iki katına çıkmıştır(8). Ülkemizdeki durum değerlendirildiğinde DM konusunda en kapsamlı çalışma olan TURDEP-II(Türkiye Diyabet, Hipertansiyon Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması) sonucunda erişkinlerdeki ortalama prevalansı %13,7 olarak bulunmuş ve 12 yıl öncesine göre %90 gibi ciddi bir oranda arttığı belirtilmiştir(10). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise 2045 yılında Türkiye'nin 20- 79 yaş arası DM'si olan insan sayısı bakımından ilk on ülke arasında yer alacağını tahmin etmektedir(11).

DM oluşturduğu ciddi morbidite ve mortalite yükünün yanında ekonomik açıdan tüm ülkelere benzer şekilde bizim ülkemizde de sağlık harcamalarında önemli bir yük oluşturmakta, her geçen yıl artan doğrudan ve dolaylı ekonomik maliyeti ile önemli bir sağlık harcaması haline gelmektedir(12). Bu nedenle büyük çoğunlukta önlenemez kronik bir hastalık olan DM gelişimini engellemek için toplumu sürekli bilgilendirme ve uygun tarama programlarının uygulanması, DM gelişim riski yüksek hastaların yakın takibi, DM tanısı olan hastaların ise en uygun ve en erken dönemde tedavi edilmesi bu ciddi toplum sağlığı problemini çözmek için hayati öneme sahiptir(13).

Diyabet etiyolojik nedenlere bağlı olarak Amerikan Diyabet Birliği(ADA-American Diabetes Association) tarafından Tip 1, Tip 2sekonder ve Gestasyonel Diyabet(GDM) olarak dört ana kategoriye ayrılmıştır(13).

2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gebelik; periferik dokularda insülin duyarlılığında bozulma, beta (β)-hücre uyarımında artma sonucunda artan insülin düzeyleri (hiperinsüлизм) ile yemeklerden sonra (postprandiyal) kan glukoz seviyelerinde, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artış, kolesterol ve fosfolipid düzeylerindeki önemli değişikliklerle karakterize karmaşık bir metabolik adaptasyon sürecidir(7). Bu değişiklikler fetüsün gelişimi için gerekli enerjiyi sağlamak, maternal organizmayı doğum ve laktasyona hazırlamak için zorunlu fizyolojik değişikliklerdir. Bu önemli fizyolojik değişimler bazı gebelerde patolojik bir sürece dönüşerek GDM oluşumunu tetikleyebilmektedir. GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan ve bebeğin doğumu ile birlikte genellikle düzelen DM çeşididir(7). GDM hamilelik sırasında ortaya çıkan Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak tanımlanır. GDM çeşitli düzeylerde β -hücre disfonksiyonuyla ilişkili diyabetin heterojen bir formudur ve genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde ortaya çıkar(7). Gebelikte meydana gelen insülin direncindeki önemli değişimler ve hiperinsülinemi bazı gebelerde doğum sonrası izlemde tip 2 DM (T2DM) gelişimine katkı sağlayabilir. Dünya çapında, 10 gebelikten biri diyabet ile ilişkilidir ve bunların %90'ı GDM'dir. GDM tanılı kadınlarda ve bebeklerinde gebelikten doğuma kadar olan süreçte birçok komplikasyon riskinde artış olmaktadır(16).

2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Epidemiyolojisi

GDM için tanı kriterleri uzun yıllardır birçok faktöre(coğrafi bölge, etnik özellikler, toplum özellikleri, genetik yapı vb.)bağlı olarak önemli ölçüde değişime uğramıştır. Bu nedenle GDM'nin etnik gruplar arasındaki sıklığını karşılaştırmak veya GDM görülme oranlarının zaman içinde değişip değişmediğini belirlemek oldukça zor bir hale gelmiştir(16).

GDM toplum sağlığı açısından önemli bir sağlık sorunudur, yaygınlığı DM gelişimine paralel şekilde dünya çapında hızla artmaktadır. Gebelikte yüksek kan glukozu vakalarının çoğunun %75-90 GDM olduğu tahmin edilmektedir(17). GDM prevalansı ABD'de %6-7 civarındadır (18).

ADA (American Diabetes Association) ve IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) kriterleri dikkate alındığında GDM'nin her 5 kadından 1'inde ortaya çıkmasıyla prevalans giderek artmaktadır(19). Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Ancak artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir(20).

Ayrıca prevalans çalışmalarındaki farklı sonuçlar; ülkelerin gelişmişlik düzeyine, taramanın yapıldığı haftaya tarama yöntemine, uygulanan testlerdeki kabul edilen kan şekeri düzeylerine veya gebelerin yaşadığı çevreye göre (kırsal veya kentsel) önemli değişiklikler olması nedeni ile oluşmaktadır(21). GDM prevalansının artmasının hastalığın daha sık görülmesine ek olarak IADSPG'nin önerdiği GDM tanı kriterlerine göre daha fazla gebenin GDM tanısı almasına bağlı olduğu düşünülmektedir(23).

2.2.2. Ülkemizdeki Sıklığı

1995 ve 2018 yılları arasında Türkiye'de GDM prevalansı ile ilgili raporlarda %1.23-6.5 arasında bulunmuştur(26). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda bölgesel farklılıklar ve kullanılan yöntemlerin farklı olması nedeni ile prevalans oranları değişkenlik göstermekle birlikte %4,8 ile %22,3 arasında olduğu bildirilmiştir(26;28). Bu bilgilerden yola çıkarak ülkemiz GDM sıklığı açısından heterojenite göstermekle birlikte dünyada GDM sıklığı önemli şekilde artan ülkeler arasında kabul edilmektedir(27).

2.2.3. Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM) Patofizyolojisi

Normal bir gebelikte plasentadan salgılanan büyüme hormonu(GH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), plasental laktojen (hPL), tümör nekroz faktörü (TNF)- alfa (α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi görülür(26). Bu durum özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetüsün

artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için annede izlenen fizyolojik bir hazırlık sürecidir. Gebelik döneminde olan bu değişikliklerdeki temel amaç hızlı şekilde büyüyen fetüsün besin ve enerji gereksiniminin uygun dengede olmasını sağlamaktır(29).

Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde maternal yağ ve protein depolarının artması ile birlikte anabolik bir süreç başlar. Ayrıca karbonhidratların (glukozun) periferik kullanımını artar ve bu durum açlık kan glukozu seviyesinde düşmeye neden olur(29).

Buna karşın mide boşalmasındaki gecikmeye bağlı olarak postprandiyal kan glukoz düzeyinde de hafif yükselme görülür. Ayrıca gebeliğin erken döneminde glukoz toleransı normaldir veya hafif bozulmuştur. Bazal glukoz düzeyi ve insülin konsantrasyonları gebelik öncesi dönemden farklı değildir. Bunun nedeni, östrojen ve progesteronun pankreatik β -hücre hiperplazisini artırması ile ilişkilidir. Pankreatik β -hücre hiperplazisi, toplam insülin salınımının artmasına ve endojen hiperinsülinemiye yol açmaktadır(29). Gebeliğin üçüncü trimesterinde maternal insülin direnci başta hPL olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin ve CRH'nin insülin karşıtı etki göstermesiyle artış gösterir(30).

İnsülin direncinin artması karaciğerde hepatik glukoz üretiminin artmasına (glukoneogenez) ve açlık plazma glukoz (APG)düzeyinin yükselmesine neden olur. Ayrıca kaslarda glukoz alımının azalmasına ve buna bağlı olarak postprandiyal glukoz (PPG) düzeyinde yükselmeye yol açar.

Plasenta tarafından sentezlenen insan koryonik somatomotropin(hCS),adipoz dokudaki leptin hormonunun duyarlılığını artırarak, adiponektinin ise duyarlılığını azaltarak serbest yağ asitlerinin artmasına ve sonuç olarak lipotoksistide artışa neden olur. Anabolik süreçten katabolik sürece geçiş fetüs tarafından glukoz ve amino asitlerin kullanımını sağlarken, maternal enerji kaynağı olarak lipid kullanımını artırır(30). Bu durum negatif nitrojen dengesinin ortaya çıkmasına ve ketoasidoz gelişime yatkınlığa neden olur. Obez gebelerde adipoz dokunun fazlalığı, yüksek düzeyde serbest yağ asitlerinin salınımı ile β -hücresinde trigliserid birikimi sonucunda apoptozise yol açar. Ayrıca adipoz doku sadece bir depo organı olmayıp;(İnterlökin) IL-2, IL-6, TNF α , leptin, adiponektin ve rezistin gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılandığı yerdir. Bu maddeler oksidatif stresi uyararak insülin direncinin artmasına ve pankreatik β -hücrelerinin disfonksiyonuna neden olmaktadır(31).

Bu nedenle obez veya fazla kilolu gebeler GDM gelişimi için artmış riske sahiptir. Ayrıca beslenme düzenindeki değişiklikler, fiziksel aktivite azlığı, sedanter yaşam gibi çevresel etmenler abdomen çevresinde ve iç organlarda adipoz doku oranının artmasına ve insülin direncinde artışa neden olmaktadır(32). Gebeliğin sonlarına doğru, insülin düzeylerinde %50 civarında artış olur ve insüline karşı, kas, yağ ve karaciğer dokusu ve organlarda periferik direnç ciddi şekilde artar. Giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimi anne pankreası β -hücrelerinden daha fazla insülin salgılanarak kompanse etmeye çalışılır(33). β -hücrelerinde bir defekt veya disfonksiyon olduğunda insülin direncine karşı insülin salgısı yeteri kadar artırılamaz ise GDM ortaya çıkar. GDM'nin ortaya çıkmasında; β -hücre defektlerinin gebelikten önce de var olduğu, gebeliğin getirdiği yüklerle beraber pankreatik β -hücre adaptasyonunun sağlanamaması ve gebelik öncesi var olan insülin direncinin gebelikte birlikte artması sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir.(34)

2.2.4. GDM Risk Faktörleri

GDM sıklıkla sporadik olarak ortaya çıkan bir gebelik sorunu olmakla birlikte gebenin sahip olduğu fiziksel özellikler, kronik hastalıklar ve tıbbi geçmişi GDM gelişimini kolaylaştırmaktadır(34). Bu risk faktörlerini taşıyan gebelerin GDM gelişimi açısından daha yakından takibi, prenatal vizitlerde ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca bu risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan gebelerde tarama testlerinin erken dönemde yapılarak maternal veya fetal komplikasyonların önlenildiği saptanmıştır(35).

Tablo 2.1. Gestasyonel DM risk faktörleri (TEMD 2018 Diyabet tedavisi klavuzundan alınmıştır).

Faktör(Tip)	Özellik
Maternal demografik ve fiziksel özellikler	<ul style="list-style-type: none">*İrk (Etnisite)*Yaş*Ailede diyabet öyküsü*Kısa boy*Düşük doğum ağırlığı*Parite (toplam doğum sayısı)*Glukozüri*Daha önceden prediyabet öyküsü*Kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanımı
Maternal klinik faktörler	<ul style="list-style-type: none">*Kilolu olmak/Obezite*Diyet (Kırmızı/İşlenmiş et ürünlerinden zengin beslenme)*Aşırı kilo artışı*Fiziksel inaktivite*PKOS*Alfa talasemi yatkınlığı*Hipertansiyon*Çoklu gebelik
Önceki obstetrik öykü	<ul style="list-style-type: none">*Makrozomi (4500 g'dan büyük bebek doğurmak)*Ölü doğum*GDM öyküsü
PKOS: Polikistik Over Sendromu, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus	

Kaynak : TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018

2.2.5. GDM Tanısı

GDM'nin araştırılması amacıyla uzun yıllardır geleneksel olarak iki aşamalı tarama ve tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde “iki aşamalı” yaklaşımının yanı sıra “tek aşamalı” tarama-tanı yaklaşımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Aşağıda detayları verilen tanı testleri ve bu testlerinin yorumlanmasında kullanılan tablo belirtilmiştir:

İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

50 G glukozlu tarama Testi:

Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda (açlık veya tokluk farketmeksizin) 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat (st) sonra plazma glukoz (PG) düzeyi ≥ 140 mg/dl ise GDM açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması

gereklidir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1. st PG kesim noktası 140 mg/dl alınır GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilmektedir. Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılması önerilmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir(7).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT'nin, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabileceği ileri sürülmüşse de bu görüş destek görmemiştir. İki aşamalı testte en az iki degerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur (7).

Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: Sonuçları 2008 yılında açıklanan çok merkezli ve prospektif HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study) çalışması annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve artmış sezaryen doğum (C/S) oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur .IADPSG ise buradan yola çıkarak gebeliğin 24-28.haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile araması yapılmasını önermiştir(36).

Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) Hazırlık

- Testten en az üç gün önce hasta günde en az 150 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
- Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir.

- Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
- Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.

2.2.6. OGTT Aşamaları

- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 50, 75 veya 100 g. anhidroz glukoz 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan sonra 1., 2. ve 3. st kan örneği alınır.
- Test sonuçları, uygulanan testler için hazırlanmış klavuz önerilerine uygun şekilde değerlendirilir Gestasyonel diyabet tanı kriterleri tabloda belirtilmiştir(7).

Tablo 1.2. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

		APG	1.st	2.st PG	3.st PG
İki Aşamalı Test					
İlk Aşama	50g glukozlu test	-	≥ 140	-	-
İkinci Aşama	100g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek Aşamalı Test					
IAD PSG Kriterleri	75g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	
Glisemi venöz plazmada oksidaz yöntemi ile "mg/dL" olarak ölçülür.					
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebeler Çalışma Grupları Derneği, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, APG: Açlık Plazma Glukozu, st: Saat					

Kaynak : TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018

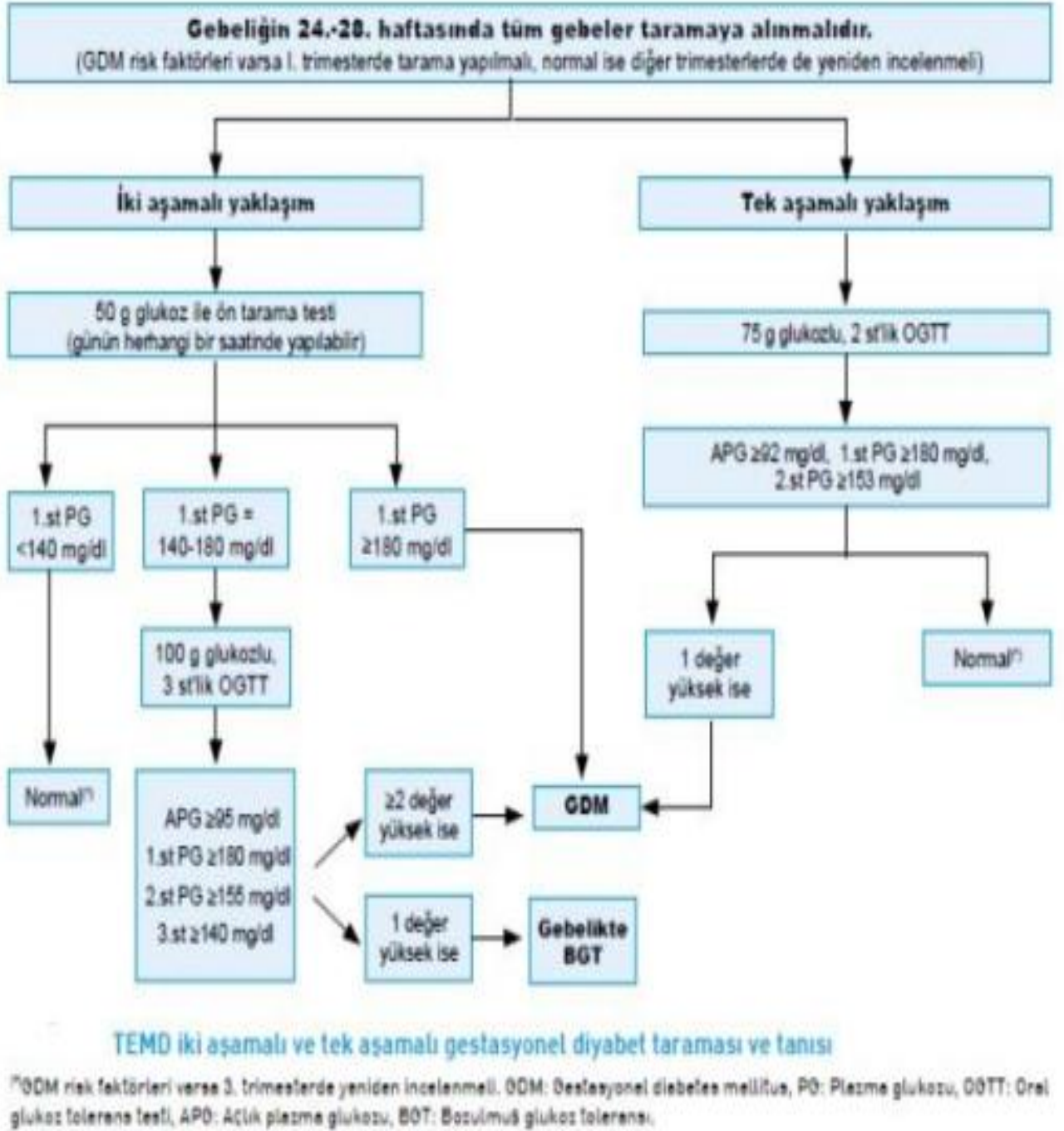
2.2.7. GDM Taraması Konusundaki Tartışmalar

Günümüzde hala GDM tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği(ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzeltereğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır(35). Amerika’da NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise 2013’te toplanan “GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı”ndan sonra yayınladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli düzeyde kanıt olmadığını vurgulamışlardır(38). Bu testin özellikle Amerikan toplumuna özgü belirlenen kriterlerin diğer ülkelere göre geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni

araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini önermişlerdir(37).Amerikan Diyabet Derneği (ADA: American Diabetes Association),yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini(50 g glukoz yükleme testinin ardından 100 g glukozlu OGTT yapılması)benimsemiş iken,2010 yılı itibariyle IADPSG kriterlerinin uygulanmasını savunmaya başlamıştı(38).

Ancak, konu üzerinde uzlaşı sağlanamaması nedeniyle, ADA 2015 yılından beri "Diyabette Tıbbi Bakım Standartları" raporlarında, GDM tanısında tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin, seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmektedir (39).

Ülkemizde ise konu ile ilgili dernek ve kuruluşlar, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 100 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. Bu sebeple, son olarak 2018 yılında TEMD yazarları tarafından yeniden gözden geçirilen “Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi Klavuzu”nda; iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetüsün komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabilceğini önerilmektedir(7). Bu bilgilerin ışığında ülkemizde kullanılması önerilen GDM tarama ve tanı algoritması aşağdaki şekilde özetlenmiştir.



Şekil 2.1. TEMD 2018 önerilerine uygun şekilde GDM tarama algoritması

Kaynak : TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018

2.2.8. GDM Komplikasyonları

- Fetal ve Maternal Etkileri

Gebelikte diyabete bağı olarak anne ve fetus farklı çeşitlerde birçok riske sahiptir. Annenin açlık plazma glukoz (PG) düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) birinci ve ikinci saat PG düzeyleri yükseldikçe, bu risklerde artış gözlenir. Annede olumsuz sonuçlar gebelik sürecinde olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış vb.); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemde de karşımıza çıkabilir. GDM tanılı kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir.

Glukoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasantadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve makrozomiye neden olmaktadır. Makrozomiye bağı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asifiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle bu gebelerde sezaryen ile doğum tercih edilmektedir.

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

Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür. Son bulgular, GDM'nin kardiyometabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-inflamatuar süreçler ve insülin direncinde yer alan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Bebek kız ise, gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruziyet onun da kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riskinin arttığı kabul edilmektedir (40).GDM, gebelikte özellikle fetüs ve yeni doğanda görülebilecek ciddi komplikasyonların % 1,1-14,3'den sorumludur (41).

Tablo 2.2. Gestasyonel Diyabette Görülen Maternal Komplikeasyonlar

Gestasyonel Diyabetin Maternal Komplikeasyonları	
Gebelik Sırasında	Doğum Sırasında
Düşük (Abortus)	Uzamış travay
Preterm eylem (enfeksiyon veya polihidramniyoza bağı)	Sezaryen (C/S) ile doğum sıklığında artış
Pre-eklampsi	Perineal hasarlanma artışı
Polihidramniyoz	Postpartum hemoraji
Büyük fetüs veya polihidramniyoza bağı maternal sorunlar	Operasyon komplikeasyonlarında artış
Mikroanjyopati	
Nefropati, retinopati, nöropati	
Büyük damar hastalıkları	Doğum Sonrasında
Koroner arter hastalığı	Puerperal sepsis
Tromboembolik hastalıklar	Laktasyon yetmezliği veya yokluğu
Enfeksiyonlar	
Hipo-hiperglisemi	

Kaynak : Metzger, Lowe, Dyer, Trimble, Chaovarindr, Coustan 2008

Tablo 2.3. Gestasyonel Diyabetli Anne Fetüsünde Gelişebilecek Komplikasyonlar

Gestasyonel Diyabetli Anne Fetüsünde Gelişebilecek Komplikasyonlar	
Birinci trimester	Doğum sırasında
Majör konjenital malformasyonlar	Doğum asfiksisi
Kardiyovasküler (ASD, VSD, BAT)	Omuz distosisi, brakiyal pleksus hasarı
Nöral tüp defektleri (Spina bifida, Anensefali)	Mekonyum aspirasyonu
Genitoüriner (Renal agenezi, uterin duplex)	
İskelet sistemi (sakral agenezi, pes ekinovarus)	
Yüz (yarık dudak, yarık damak)	Doğum sonrasında
Gastrointestinal (anorektal atrezi, TOF)	Respiratuvar distres sendromu (RDS)
	Hipoglisemi
İkinci trimester	Hipokalsemi
Makrozomi	Polisitemi
	Uzamış yenidoğan sarılığı

Kaynak :Metzger, Lowe, Dyer, Trimble, Chaovarindr, Coustan 2008

- Maternal Komplikasyonlar

Hipoglisemi

Gebelikte hipoglisemi, plazma kan glukoz düzeyinin 60 mg/dL'nin altında olmasıdır. Gebelikte hipoglisemin en önemli nedenleri yetersiz besin alımı, insülin dozunun iyi ayarlanmaması, insülin antagonistlerinde azalmaya yol açan plasental yetersizliğine bağlı insülin kullanım etkinliğinin artması ve aşırı fiziksel aktivite sayılabilir. Gebelikte

hipoglisemi insülin kullanan kadınlarda daha sık görülmektedir. Kan glukoz düzeylerinin azalmasıyla birlikte adrenerjik semptomlar (çarpıntı, kalp çarpıntısı, titreme ve açlık) meydana gelir ve hipogliseminin çözülmesi için bir uyarı olarak kabul edilir. Kan şekerinin daha fazla düşmesi sonucunda ise nöroglükopenik semptomlar (davranış ve ruh hali değişiklikleri, konuşma bozuklukları, bilinçte azalma ve konvüzyonlar, koma ve ölüm gibi) oluşabilir(42).

Gebelikte hipoglisemi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilmektedir. GDM'li kadınlarda optimal glisemik kontrol, maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi için gereklidir, ancak hipogliseminin kontrol altına alınması insülin tedavisi alan hastalarda zordur. Hipogliseminin fetal etkileri, hipoglisemin şiddeti ve süresi ile yakın ilişkilidir. Gebelikte hipogliseminin fetal komplikasyonları arasında, gestasyonel yaşa göre küçük infant (IUGR), düşük doğum ağırlığı (SGA) yer almaktadır. Hipogliseminin önlenmesinde, diyabet yönetimi ile ilgili bilgilendirilme, bireysel kan şekeri takibi, uygun insülin rejimlerinin kullanılması, bireyselleştirilmiş glisemik hedeflerin belirlenmesi, hipogliseminin risk faktörlerinin değerlendirilmesi, profesyonel destek ve rehberlik hizmetlerinin sunumu oldukça önemlidir (43).

Hiperglisemi

İnsülin direnci gebeliğin ikinci trimesterinde GH ve kortizol salınımındaki değişiklikler, hPL nedeni ile lipid ve karbonhidrat metabolizmasının etkilenmesi ile bariz bir şekilde ortaya çıkar ve doğuma kadar artmaya devam eder. Normal bir gebelikte, insülin direncine yanıt olarak hızlı bir insülin artışı olmaktadır. GDM'de ise, β -hücreleri insülin direncine karşı insülin üretimini uygun şekilde düzenleyemezler. Bunun sonucunda dokuların insülin talebi karşılanamaz ve hiperglisemi ortaya çıkar. Gebelikte açlık kan glukoz düzeyinin 126 mg/dL'den, HbA1c'nin %6,5'ten veya OGTT 2. st 200 mmol/L'den yüksek olması gebelerin hiperglisemi açısından yüksek riskli olduğunu göstermektedir(44).

Gebelikte maternal hipergliseminin gebelik ilişkili hipertansiyon (PIH), preeklampsi, C/S, ölü doğum, doğumsal anomaliler, neonatal hipoglisemi ve neonatal hiperbilirubinemi dahil olmak üzere spesifik materno-fetal komplikasyon artışı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Diyetisyenler tarafından verilen diyeteye uyum, uygun şiddette fiziksel aktiviteler ve insülin tedavisinin düzenlenmesi ile hiperglisemi ilişkili komplikasyon riski azaltılarak ve maternal ve neonatal sonuçları iyileştirebilmektedir(45).

Ketoasidoz

Diyabetik Ketoasidoz(DKA) insülin yetmezliği veya mutlak insülin yokluğu sonucunda glukozun hücreler tarafından kullanılamaması nedeni ile yağ asitlerinin metabolize olması ve kanda keton cisimlerinin serbest hale geçmesi sonucu oluşan ciddi bir klinik tablodur. GDM tanılı hastalar normal gebelere göre artmış DKA riskine sahiptirler(46). Gebelikte DKA; artmış insülin direnci, uzamış açlık, bulantı ve kusmalar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Gebelikte diyabetik ketoasidozu kolaylaştıran başlıca faktörler; kötü diyabet kontrolü, dehidratasyon, enfeksiyonlar, insülin kullanım düzensizliği veya unutulması olarak sayılabilir. DKA klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, nefeste aseton kokusu (elma benzeri), hızlı ve derin solunum, hipotansiyon ve şuur bulanıklığı görülebilir. Keton cisimcikleri kan beyin bariyerini geçerek maternal koma gelişimine neden olabilir.

Diyabetik ketoasidoz sırasında meydana gelen masif osmotik diürez, intravasküler hacim azalmasına yol açarak, maternal kardiyak outputun azalmasına neden olur. Maternal kardiyak outputta azalma sonucunda ise uteroplental kan akımında azalma meydana gelir. Ayrıca, keton cisimcikleri plasental bariyeri geçerek kolayca fetüse aktarılabilir fetüslerde laktik asidoz ve hipoksiye neden olabilir (47).

- Obstetrik Komplikasyonlar

Spontan abortus

GDM tanılı gebelerdeki diyabet kontrolü yetersiz olduğunda spontan düşük oranında artış olduğu bildirilmiştir. Uzamış hiperglisemiyle bağlı olarak damar endoteli fonksiyon bozukluğu ve vasküler yapının bozulması sonucunda fetüsün beslenmesi bozulmaktadır.

Hiperglisemi nedeni ile artmış serbest oksijen radikalleri, plasental hipoksi gelişimi, bazı epigenetik değişiklikler, keton ve TNF- α gibi sitokinlerin artması spontan abortus riskini artırmaktadır. Spontan abortusun gelişimini önlemede glisemik indeksin kontrol altına alınması ve HbA1c düzeyinin iyi şekilde kontrol edilmesi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda diyabetli gebelerde HbA1c düzeyinin %6,5'in üzerinde çıkması, spontan abortus ve konjenital malformasyon, perineal yırtık, preeklampsi ve preterm eylem riskinde artışın HbA1c artışı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır(16; 48).

Ölü doğum

GDM tanılı gebelerde ölü doğumun nedenleri arasında konjenital ve plasental malformasyonlar, kromozomal anomaliler, enfeksiyon ve intrauterin büyüme geriliği sayılmaktadır. Diyabetik gebeliklerde ölü doğum riski, diyabetik olmayan gebeliklerden yaklaşık beş kat daha yüksektir(49). Ölü doğum vakaların yaklaşık dörtte birinde kesin neden saptanamamaktadır(50).

Preeklampsi

Preeklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. GDM ilişkili hiperglisemi ve TNF- α gibi sitokinlerin artışı preeklampsiye neden olan endotelial disfonksiyonun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Preeklampsi GDM'li gebelerde GDM olmayan gebelere göre 3 kat fazla görülmektedir(51).

Preeklampsi gelişen gebelerde materno-fetal komplikasyonlar belirgin artmakta ve gebeliğin erken sonlandırılması veya C/S sıklığını artırması bakımından oldukça önemlidir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise preeklampsi öyküsü olan gebelerde sonraki gebeliklerde GDM sıklığının da arttığı gösterilmiştir(52).

Polihidramniyoz

Polihidroamniyoz amniyotik mayi miktarinin 33-37. gebelik haftalarında 2 L'den fazla olması veya amniyotik sıvı indeksinin (ASI)ortalamanın üzerinde 2 birimlik standart sapma (SS.)göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik gebelerde polihidroamniyoz görülme riski diyabetik olmayan kadınlara göre üç kat daha fazla olmakla birlikte yaklaşık %10-20 sıklığında görülür(53).

GDM tanılı gebelerde polihidramniyoz maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemi ve fetal glukozüriye yol açar. Fetal ürinyasyon sonucu amniyotik mayide artan glukoz osmotik aktivite göstererek amniyotik kaviteye serbest su geçişine neden olur. Polihidramniyozun tipik semptomları maternal dispne, preterm eylem, erken membran rüptürü (EMR), anormal fetal prezantasyon, kord prolapsusu ve doğum sonrası kanamadır(54).

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebelikte progesteronun düz kaslar üzerindeki relaksasyon etkisiyle ureterde hidronefroz, uretral peristalsizmde yavaşlama ve mesanede dilatasyon oluşur. Bununla birlikte gebeliğin ilerleyen haftalarında hacmi artan uterus mesaneye baskı yapar ve intravezikal basıncı artırır. Bu süreç gebelikte sıklıkla gözlenen, miksiyon sonrası vezikoüreteral reflü (VUR) ve üriner retansiyonu ile sonuçlanır. GDM'li gebelerde gebeliğin yaratmış olduğu etkiye ek olarak, diyabete bağlı baskılanmış immün sistem, mukozal üriner sitokin sekresyonlarında bozulma ve hiperglisemi nedeniyle asemptomatik ve semptomatik bakteriüri sıklığı artmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları olan gebelerde preeklampsi, IUGR, preterm eylem ve C/S ile doğum oranları artmaktadır (55;56).

Preterm Eylem

20-37. gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumlar preterm eylem olarak kabul edilmektedir.Preterm eylemin nedenleri arasında enfeksiyon, uteroplental iskemi, hemoraji, uterusun aşırı distansiyonu ve diğer immünolojik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.

Hiperglisemi gebelikte oksidatif stres, inflamasyon ve endotelyaldisfonksiyonuna neden olarak doğrudan veya dolaylı olarak preterm eyleme neden olabilmektedir (57).

Sezaryen doğum

GDM çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlarda risk artışına sebep olur. EMR, preterm doğum, fetal makrozomi ve preeklampsi C/S yoluyla doğum riskinin artması gibi istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkilidir. GDM tek başına sezaryen için bir endikasyon olmamakla birlikte ve bu gebelerde doğum şekline obstetrik değerlendirme sonucunda karar verilir. GDM'li gebelerde C/S yoluyla doğum oranları %13-69,4 arasında değişmektedir(58). GDM'de doğum zamanını ve şeklini belirleyen faktörler, maternal vasküler hastalık, glisemik kontrol, serviksin durumu, obstetrik özgeçmiş, tahmini fetal ağırlık, fetal anomalivarlığı olup olmamasıdır. Normal gebe kadınlarla karşılaştırıldığında ise GDM 'li gebelerde sefalopelvik uyumsuzluğun daha sık görüldüğü ve bu nedenle acil C/S oranlarının normal gebelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (59;60).

• Uzun Dönemli Komplikasyonlar

Nefropati

GDM'li gebelerde kontrol altına alınamayan hipergliseminin uzun dönem komplikasyonlarından birisi nefropati gelişimidir. Gebelik, böbrek fonksiyonlarının tümünde değişikliklere neden olmaktadır. Böbreklerde vazodilatasyon ve volüm artışı ile birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) %50 kadar artmaktadır.

Sağlıklı bir gebelikte, böbreklerde meydana gelen bu hemodinamik değişikliklere karşı fizyolojik bir uyum vardır(61). GDM'de ise kontrol edilemeyen hiperglisemi, doğrudan veya hemodinamik düzenlemeler yoluyla böbrek hasarında artışa neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi nedenli osmotik diürece bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında artış ve üriner albumin ekskresyonunda artışvolmaktadır. GDM'li kadınlarda doğum sonrası izlemde böbrek hastalığı gelişme riskinin belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir (62).

Retinopati Ve Göz Problemleri

GDM, gebelik sırasında ve sonrasında katarakt oluşumunu artırabilmektedir. Gebelik sırasında yüksek seviyelerde seyreden glukoz gözde sorbitole dönüştürülerek retinanın arkasında birikir ve doğum sonrasında GDM'nin ortadan kalkmasına rağmen lens bütünlüğündeki bozulma kalıcı hale gelebilir. Buna bağlı olarak bulanık görme, görme azlığı ve sonrasında katarakt gelişebilir. Ayrıca GDM'li kadınlarda glokom, diyabetik retinopati ve retina dekolmanı gibi oftalmik morbidite insidansının sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(63).

Ruhsal Sorunlar

Gebelik tüm kadınlar için özel bir dönem olarak kabul edilir. Bu dönemde gebeliğin getirmiş olduğu fiziksel ve ruhsal yükün üzerine GDM eklenen kadınların hassasiyeti belirgin şekilde artmaktadır. GDM'nin maternal ve fetal sağlık üzerinde oluşturabileceği potansiyel riskler GDM'li kadınların ruh sağlığını da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle GDM'li gebelerde doğum öncesi ve doğum sonrasında psikolojik danışma hizmetlerine daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır(64).

- Tip 2 DM gelişim riskinde artış
- T Kardiyovasküler komplikasyonlar

Tip 2 DM gelişim riskinde artış

Doğumdan kısa bir süre sonra glukoz regülasyonu genellikle normale dönmesine rağmen, GDM'li kadınlarda doğum sonrası dönemde Tip 2 DM (T2DM) gelişme olasılığı artmıştır. GDM öyküsü olan kadınlar, GDM'si olmayan kadınlara kıyasla daha sonraki yaşamlarında yaklaşık 7 kat daha fazla T2DM gelişme riskine sahiptir. Bu risk ilk 5 yıl içinde oldukça yüksektir. Bununla birlikte, GDM'li kadınlarda diyabet gelişime oranı literatürde değişiklik gösterebilmektedir. Kullanılan tanı ölçütleri, takip süresi ve çalışma popülasyonunun

özellikleri açısından kohort çalışmaları arasındaki heterojen özellikler karşılaştırma yapılmasını sınırlamaktadır(65;66).

Kardiyovasküler komplikasyonlar

GDM'nin uzun dönem sonuçlarından birisi de kardiyovasküler problemlerdir. GDM'nin majör kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde (akut koroner sendrom, iskemik kalp hastalıkları, inme vb.) artışa neden olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu nedenle GDM tanısı alan kadınların doğum sonrasında DM tanılı kişilere benzer şekilde takibini öneren kaynaklar mevcuttur (67;68).

•Fetal Komplikasyonlar

Konjenital anomaliler

GDM'li annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon riski, genel popülasyona göre artmıştır. Maternal diyabetin neden olduğu fetal yapısal defektlerin insidansı diyabetik olmayan gebelere göre 3-4 kat daha fazladır. GDM tanılı gebeler ile gebelik öncesi diyabet tanısı olan gebelerin bebeklerinde konjenital malformasyon görülme riski yakındır. Konjenital malformasyon riski ile maternal kan şekeri düzeyleri, DM tanısı sırasındaki gebelik haftası maternal obezite arasında sıkı ilişki mevcuttur(69; 70).

Makrozomi

Makrozomi, birçok perinatal ve fetal komplikasyonlarla ilişkili olan, doğumda fetal ağırlığın 4000-5000 g. üzerinde olması veya gebelik yaşına göre büyük fetus olması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum sürekli hiperglisemiye maruz kalan fetusun insülin üretimini artırması ve hiperinsülinizm ile insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) artışına bağlı gelişmektedir. Diyabetli kadınların makrozomik bebek doğurma riski, diyabetli olmayan kadınlara göre 3,5 kat daha fazladır(41;71).

Makrozominin fetus ve anne açısından önemli riskleri mevcuttur. Makrozominin maternal komplikasyonları arasında, uzamış eylem, oksitosin ile doğum oranında artma, C/S, doğum sonu kanama, enfeksiyon, 3. ve 4. derece perineal yırtıklar, tromboembolik olaylar ve anestezi ilişkili komplikasyonlarda artış olmaktadır. Makrozominin fetal komplikasyonları ise, omuz distosisi, brakiyal pleksus hasarı, iskelet yaralanmaları, mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS),dehidratasyon, hipotermi, perinatal asfiksi, hipoglisemi ve fetal ölüm gibi ciddi komplikasyonlar sayılabilir(71;72).

Yenidoğan hipoglisemisi

Neonatal hipoglisemisi, yenidoğanda glukoz dengesinin sağlanamaması nedeniyle ortaya çıkan önemli metabolik bir bozukluktur. Gebelik süresince maternal hiperglisemi fetal pankreasda fetal hiperinsülinemiye neden olmakta ve doğumdan sonra transplasental glukoz kaynağının kesilmesiyle neonatal hipoglisemi ortaya çıkmaktadır(73). Hiperinsülinemik doğan bebeklerde özellikle postpartum ilk saatlerde hipoglisemi riski vardır(73).

Gebelik süresince kötü diyabet yönetimi, doğum sırasında maternal glukoz düzeyinin yüksek olması gibi nedenler neonatal hipoglisemi riskini artırmaktadır.

Neonatal hipogliseminin klinik belirtileri olarak; tiz sesle ağlama, titreme, vücut ısısında düzensizlikler, uyuşukluk ve taşikardi sayılabilir. Uzamış neonatal hipoglisemi ise nöbet, koma durumu, siyanotik atak, apne, bradikardi ve hipotermi gibi nöroglükopenik semptomlara neden olabilmektedir(74;75).

Respiratuvar distress sendromu (RDS)

Respiratuvar distress sendromu (RDS) yenidoğanda önemli mortalite ve morbitide ve yenidoğanın yoğun bakımda kalma sebeplerinden biridir. GDM'li kadınların bebeklerinde RDS gelişme riski, normal gebelere oranla 3 kat daha fazladır. Respiratuvar distress sendromunun temel nedeni hiperinsülinemi ve hiperglisemidir. Hiperinsülinemi pulmoner glikokortikoid reseptörlerinin bloke edilmesine veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimlerin inhibe edilmesine yol açarak alveolar tip II hücrelerinde, sürfaktan yapımını

geciktirmektedir(76). GDM'nin respiratuar distres için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Mortier ve ark. 2017 yılında yayınladıkları prospektif çalışmanın sonuçlarında GDM'nin 34 haftadan büyük bebeklerde ciddi RDS için bağımsız risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır(77).

Hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık

Yenidoğanda hiperbilirubinemi hayatı tehdit eden ve pek çok faktörün etkisi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Eritrosit döngüsünün azalmasına bağlı hemoliz artışı, inefektif eritropoez ve nonhemoglobin hemin katabolizması ile açıklanabilir. En belirgin belirtisi, cilt rengi ve sklerada sararmadır. Yüksek bilirubin seviyesi merkezi sinir sistemi gelişimi için toksik olabilir ve yenidoğanlarda davranışsal ve nörolojik bozukluklara (Nörotoksisite veya Kernikterus) neden olabilir. GDM'li kadınların yenidoğanlarında pregestasyonel diyabetli kadınların yenidoğanlarına oranla daha fazla hiperbilirubinemi geliştiği belirtilmiştir. Ayrıca, diyabetin uygun şekilde kontrolü sayesinde yenidoğan hiperbilirubinemi gelişim riskinin azaltılabildiği gösterilmiştir(78;79).

Intrauterin büyüme geriliği (IUGR)

IUGR, ultrasonla belirlenen fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması olarak tanımlanmaktadır. GDM'li gebelerin fetuslerinde IUGR sık görülmektedir. IUGR, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm (IUFD), neonatal ölüm, düşük APGAR skoru ve anormal nörogelişim gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

Plasenta yetmezliğinin sebep olduğu IUGR ilerleyici ve sıklıkla geri dönüşümsüz bir probemdir. Uygun doğum zamanını belirlemeyi amaçlayan doğum öncesi gözetim dışında, IUGR gelişen fetüslerde sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış hiçbir perinatal tedavi veya girişim henüz yoktur(79), özellikle gebeliğin son iki haftasında uygulanan sıkı kan glukoz takibi içeren rejimlerin fetüs için zararlı olabileceğine dair sonuçları da mevcuttur (80).

Polisitemi

Polisitemi, hematokrit değerinin %65'in üzerinde olmasıdır. GDM'li gebelerin bebeklerinde sık görülür. Polisiteminin nedeni, hiperglisemi, hiperketonemi ve hiperinsülineminin oksijen tüketimini artırarak fetal arteriyel oksijen içeriğinin azalması, hipoksinin indüklediği eritropoetin (EPO) salınımı ve eritopoezdeki artışıdır(81).

Yenidoğanlarında görülen normovolemik polisitemi durumu hiperviskoziteye yol açabilir. Hiperviskozitenin belirtileri spesifik olmamakla birlikte; beslenme sorunları, akro-siyanoz, letarji, hipotoni, solunum sıkıntısı, titreme, nöbet, nekrotizan enterokolit hiperbilirubinemi ve hipoglisemi olarak sayılabilir(82).

Hipokalsemi

Hipokalsemi, yenidoğanda kalsiyumun 7 mg/dL 'nin altında olmasıdır.

Sebebi tam bilinmemekle birlikte GDM'li kadınlarda magnezyum oranının azalmasının fetal hipomagnezemiye tetiklediği, paratiroid fonksiyonlarını baskıladığı ve bu şekilde hipokalsemiye neden olduğu düşünülmektedir(83). Hipokalsemi doğum sırasında sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte belirtiler genellikle doğumu takiben 24-72 saat sonra ortaya çıkar. Semptomları hipokalsemiye spesifik olmamakla birlikte irritabilite, konvülziyon, tiz ağlama ve seyirme görülebilmektedir(84).

Kardiyomiyopati

Diyabetli annelerin makrozomik bebelerinde genellikle kardiyomiyopati sık görülmektedir. Nedeni, fetal hayatta miyokarda fazla miktarda bulunan insülin reseptörlerinin hiperinsülineminin etkisiyle protein, yağ ve glikojen sentezine yol açmasından ve septal hipertrofidan kaynaklandığı düşünülmektedir(85). Genellikle doğumdan sonra ilk 6 ay içerisinde kendiliğinden geçmesi beklenmekle birlikte ciddi aritmilere, kalp yetmezliğine ve büyüme geriliğine neden olabilmektedir(86).

Bebekte ileri dönemde tip 2 DM ve obeziteye yatkınlık

Gebelik süresince hiperglisemiye maruz kalan fetüslerde glukoz plasentayı doğrudan geçerek gen ekspresyonu ve DNA metilasyonunda değişiklikler histon asetilasyonunda değişiklikler meydana getirebilir. DNA metilasyonundaki değişimler, endokrin fonksiyon, metabolizma ve insülin yanıtlarında rol oynadığı bilinen fonksiyonel gen yollarını etkileyebilir.(87).

Gebeliğin erken dönemlerinde glukozun bu toksik etkisi konjenital malformasyon ve fetal kayıplara neden olabileceği gibi ilerleyen dönemlerde ise pankreatik β -hücreleri yağ ve kas hücrelerini etkileyerek yaşam boyu devam eden kronik sorunlara yol açabilir. GDM'li kadınların çocuklarında pubertal dönem ve erken yetişkinlik dönemi arasında 2 saatlik plazma glukoz düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve T2DM gelişimi açısından daha riskli oldukları saptanmıştır(88;89).

2.3. Gestasyonel Diyabette Tedavinin Yararları

GDM'li gebelerde yaşam tarzı değişimi ve gerekirse insülin tedavisinin uygulandığı müdahale grubu ile rutin (standart) bakımın karşılaştırıldığı "Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)" çalışmasında, perinatal komplikasyonların (ölüm, omuz yaralanması, kırık, sinir felci, vb. gibi doğum travmaları) rutin takip yapılan grupta, müdahale grubuna göre daha fazla (%4'e karşı %1) olduğu saptanmıştır(90).

Tedavi ile makrozomi ve preeklampsinin azaldığı saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan randomize çok merkezli bir çalışmada ise hafif GDM'li iki grup, normal gebe takibi ile veya tedavi edilerek (diyet, kan glukoz takibi ve gerekirse insülin) karşılaştırılmıştır. Tedavi grubunda makrozomi omuz yaralanması ve C/S sıklığının daha az olduğu gözlenmiştir(19;91). GDM tedavisi ile hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı da azalmıştır. Bu çalışmalar, GDM tedavisi (medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve gerekirse insülin) ile iyi glukoz kontrolü sağlanmasının maternal ve fetal komplikasyon gelişimini önemli ölçüde azaltılabildiğini göstermektedir(92).

2.3.1. Tedavi Yaklaşımı

Tedavide amaç morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için normale yakın bir metabolik kontrol sağlamaktır. Gebelikte hafif düzeyli glukoz intoleransının tedavisi ile özellikle makrozomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Gebelik sırasındaki glisemik kontrol hedefleri; APG < 95 mg/dl, postprandiyal (PPG) 1. St < 140 mg/dl ve 2. st < 120 mg/dl olarak belirlenmiştir. GDM başlangıç tedavisi beslenmenin düzenlenmesi glukoz monitorizasyonu ve egzersizdir, eğer hayat tarzı değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedefler sağlanamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. Tedavinin değerlendirilmesinde kan glukozu monitorizasyonu önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık ve sonrası 1. st PPG ve yatarken yapılan ölçüm ile hastanın kendi kendine glisemik takip yapması önerilir. Haftada en az 3 gün ve günde 4-7 kez olmak üzere glisemik takip yapılmalıdır (7;20).

2.3.2. Tedavi Seçenekleri

Medikal nutrisyon tedavisi

GDM'li gebede medikal nutrisyon tedavisi beslenme uzmanı tarafından verilmelidir. Amaç, anneyi ketoasidozdan koruyarak normoglisemiyi ve maternal vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre uygun kilo alımı için gerekli enerjiyi sağlamak fetusun ve annenin iyilik halinin devamına katkıda bulunmaktır(93;94). Günlük toplam kalori, ideal vücut ağırlığına göre düzenlenir.

Klinik pratikte kadınlarda enerji ihtiyacı genel olarak 1800-2500 kcal/gündür. Düşük kilolu kadınlarda ($VKİ < 19,8 \text{ kg/m}^2$) 35-40 kcal/kg/gün, normal kilolularda ($VKİ: 19,8- 29,9 \text{ kg/m}^2$) 30-32 kcal/kg/gün, fazla kilolularda ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ise 24-25 Kcal/kg/gün olarak düzenleme önerilmektedir.

İnsulin direnci, fizyolojik kortizol salınımları olarak sabahları en yüksek olduğundan ve öğün sonrası glukoz direk olarak öğünde tükettiğimiz karbonhidrat miktarına bağlı olduğundan; karbonhidrat bazlı enerjinin daha çok günün daha sonraki bölümlerinde

tüketilmesi, kahvaltının daha küçük bir öğün olarak tüketilmesi önerilir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri ise günlük total kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile alınmalıdır. Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olarak diyet düzenlenir (95;96).

Daha küçük porsiyonlarda ve sık yemek, öğün sonrası glukoz piklerini azaltarak daha iyi bir doyumluk ve uyum kolaylığı sağlar. Gece açlık ketonemisi engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi gerekebilir. Diyet içeriği %50-60 karbonhidrat, %10- 20 protein ve %25-30 yağ olarak düzenlenmelidir. Gebelik süresince alınacak kilo ile ilgili öneriler gebelik öncesi kiloya bağlıdır. Fazla kilolu ve obez gebelerde (VKİ>29 kg/m²) gebelik boyunca sadece 7 kilogram (kg) artış önerilirken, bu düşük kilolularda (VKİ <19,8 kg/m²) bu artış 18 kg'a kadar çıkabilir (95;97).

Egzersiz

Kas kitlesini artıran egzersizler doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böylece hem açlık, hem de öğün sonrası glukoz düzeylerinde azalma sağlanır(98).

ADA, herhangi bir medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa GDM yönetim planı içinde orta düzeyde bir egzersiz programını desteklemektedir(21). Haftada 5-7 gün ve ≥30 dakika süreli aerobik egzersiz (yürüyüş, yüzme, bisiklet) önerilebilir(99).

İnsülin

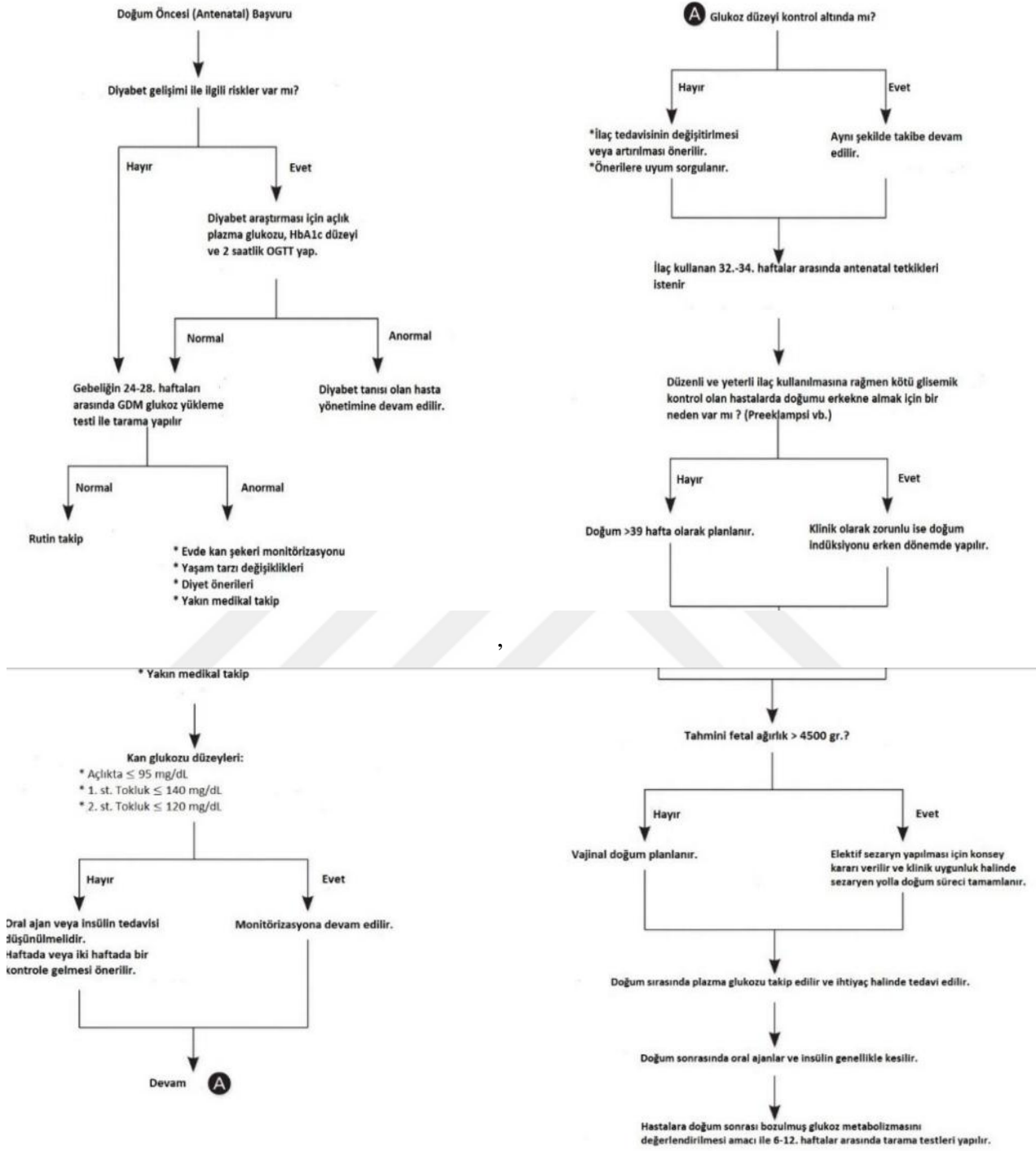
GDM'li gebelerin yaklaşık %15'inde sadece yaşam tarzı değişikliği ve nutrisyon düzenlemeleri ile glisemik hedeflere ulaşamaz ise farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Glisemik hedef değerlere ulaşamaması dışında, gestasyonunun 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70 persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir. Gebelikte kullanımı onaylanan insülinler, orta etkili human NPH ve uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili human regüler insülin ve hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lisprodur. Uzun etkili insülin analogu olan glarjinin

gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülse de randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle gebelikte kullanımı henüz onaylanmamıştır. Regüler insüline göre hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi ve öğün sonrası glisemisini daha iyi kontrol edebilmesi nedeniyle hızlı etkili analog insülinler farmakolojik tedavide sıklıkla önerilmektedir (100;101).

Oral Hipoglisemik Ajanlar

Oral hipoglisemik ajanların fetal anomalilere yol açabilecekleri ya da fetal ve maternal hipoglisemiye neden olabilecekleri için gebelik sırasında kontrendike olduğu bilinmektedir. Son yıllarda birçok ülkede yapılan çalışmalar ışığında metformin ve gliburidin farmakolojik tedavide güvenilir ve kabul edilebilir alternatif farmakolojik tedaviler olabileceği düşünülmektedir (102;103). Fakat ülkemizde GDM tedavisinde oral hipoglisemik ajanların kullanımı ile ilgili yeterli düzeyde klinik tecrübe olmadığı için ülkemizde kullanımı önerilmemektedir (103).

Aşağıdaki şekilde kadınların gebelik öncesinde ve tüm gebelik sürecinde GDM açısından taranması takibi ve tedavisi ile ilgili yaklaşımların algoritması verilmiştir (104).



Şekil 2.2. Gebelerin GDM açısından tarama, takip ve tedavi protokolü algoritması

Kaynak : Garrison 2015

2.4. Aromataz İnhibitörlerinin Folikül Stimulan Hormon ve Spermatogenez Üzerine Etkileri

FSH öncelikle inhibin kontrolü altında olmasına rağmen dolaşımdaki estradiolün erkeklerde ki FSH seviyesi üzerine önemli etkisi vardır(110). Aromataz inhibitörleri FSH seviyesini arttırarak ögonadal erkeklerdepricepotansiyel olarak sperm üretimini uyarabilir(110).

Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında infertil vakalarının yüksek estradiol ve düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu ve bunun sonucu olarak testosteron/estradiol oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu, fertil vakalarda testosteron/estradiol oranının 14.5 infertil vakalarda ise bu oranın 6.9 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süreyle aromataz inhibitörü vermiş ve tedaviden önce 5.0 olan testosteron/estradiol oranının tedaviden sonra 12.7' ye yükseldiğini ifade etmişlerdir.

Seminal parametreler incelendiğinde nonobstruktif azospermili vakalarda herhangi bir değişim gözlenmezken oligoastenoteratozoospermili vakalarda sperm konsantrasyonu ve motilitesinde artış olduğu belirtilmiştir(111).

Raman ve arkadaşları da non obstruktif azospermide steroidal ve nonsteroidal aromataz inhibitörlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada testosteron/estradiol oranındaki artışı benzer bulmuşlar, ancak Klinefelter sendromu olan vakaların steroidal aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir(112). Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada Clark ve arkadaşları obstruktif olmayan azospermili vakalarda aromataz inhibitörleri ile gerek serum hormon seviyelerinde gerekse de seminal parametrelerde değişim olmadığını raporlamışlardır(113).

Bazı erkeklerde ciddi kusurlu sperm üretimi ile birlikte düşük serum testosteron ve yüksek estradiol düzeyi ile seyreden aşırı aromataz aktivitesi vardır. Aromataz inhibitörleri endojen testosteron üretimi ve serum testosteron düzeylerini artırabilir. Testolakton, anastrozol ve letrozol gibi aromataz inhibitörleri obstruktif olmayan azospermide sperm üretimini arttırmaktadır. Fazla aromataz aktivitesi olan erkeklerde bozulmuş spermatogenez (anormal testosteron/estradiol oranları) için anastrozol (1 mg/gün) ve letrozol (2,5 mg/gün) kullanılabilir. Yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir. İnfertil erkeklerde aromataz inhibitörlerinin yararını belirtmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (95).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Çalışmamızda, Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma hastanesi Kadın doğum Bilim Dalı polikliniğinde takip 32 Gestasyonel diyabet hasta çalışmaya alınmıştır. Gestasyonel diyabette serum östrodiol, insülin aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1'in seviyeleri çalışmak için 12 saat açlık sonrası kan alımı gerçekleştirilmiştir. Bu kanlar santrifüj edilip serumlarına ayrıldıktan sonra -80C'de saklanmış ve daha sonra her birinin çalışması, Ticari ELİZA kiti ve laboratuvarında bulunan cihazlara entegra olarak ticari kitler kullanılmış, serum ölçümleri cihazın okuyucusu ile okutulmuştur.

Çalışmamız Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum polikliniğinde takibine devam edilen 32 hasta yaş ortalamaları 27 oral glukoz tolerase testi ve ayrıca spot idrar testi yapıldı glukoz kan değerler 150mg/dl ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada serum örneklerinde Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve LRH (liverreceptor homolog-1) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)(Fine Test; Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd., Catalogue No: EH2665) kitleri satın alınıp, kit protokolleri uygulandı. Bu kit sandviç ELISA teknolojisine dayanmaktadır. Anti-Aro antikor 96-kuyucuklu plakaları üzerine önceden kaplanmıştır. Analizler sonucunda elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistik programına aktarılıp, veriler istatistiksel açıdan değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden işlem öncesinde aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Yöntem

Çalışma için ELISA kitleri kullanılarak, üreticifirmannın (Fine Test) bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. Metod, ELISA testi ile yapıldı.

3.2.1. ELISA Yöntemi ile Aromataz Enzim aktivitesinin Belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan, tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığın getirildi. Kit içerisinde mevcut liyofilize standart tüp içerisine 1 ml Sample/Standart dilüsyon tamponu eklendi. Konsantre standart 10 ng/ml olup 6 adet ependorf tüpe (Isolab) 300 µl Sample/Standart dilüsyon tamponu eklendi. Konsantre standart aşağıdaki tabloya göre 2 katlı olarak sulandırıldı.

Tablo 3.1. Konsantre 10 ng/ml (1ml) standart çözelti dilüsyonları

Standart Konsatrasyon	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Standart Konsatrasyon (ng/ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156

Konsantre 25X olan yıkama solüyonu hazırlandı. Bunun için 30 ml konsantre yıkama tamponu 750 ml distile su ile karıştırıldı. Sonrasında Biotin İşaretli Antikor Çalışma Solüsyonu hazırlandı. Bu nedenle Biotin işaretli antikor (Biotin-labeled Antibody (Concentrated)), Antikor dilüsyon tamponu ile 1:100 oranında sulandırıldı. Bunun için 10 ml Biotin-antikoru 90 ml Antikor dilüsyon tamponu ilave edilip, iyice karıştırıldı. HRP-Streptavidin Konjugat (SABC) Çalışma Solüsyonu hazırlandı. HRP-Streptavidin Konjugat (SABC), SABC dilüsyon tamponu ile 1:100 oranında sulandırıldı. 10 ml SABC'a 90 ml SABC dilüsyon tamponu ilave edildi. Kit protokolü adım adım uygulandı.

➤ Kit protokolü;

1. Çalışma öncesinde kit içerisinde mevcut tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra plak ilk sütununda 7 kuyucuğa 100 µl standart dilüsyonları, son kuyucuğa 100 µl blank (Sample/Standard dilüsyon tamponu) ve sırasıyla diğer kuyucuklara 100 µl serum örnekleri eklendi ve inkübatörde (Thermo) 37°C'de 90 dk inkübe edildi.

2. İnkübasyon sonrasında kuyucuk içeriği boşaltılıp, her kuyucuğa 350 µl yıkama tamponu eklenip, yıkama tamponuyla yıkandı. Bu işlem iki kez tekrarlandı.
3. Sonrasında tüm kuyucuklara 100 µl Biotin işaretli antikor çalışma solüsyonu eklendi ve inkübatörde 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrasında kuyucuk içeriği boşaltılıp, her kuyucuğa 350 µl yıkama tamponu eklenip, yıkama tamponuyla yıkandı. Bu işlem üç kez tekrarlandı.
5. Sonrasında tüm kuyucuklara 100 µl HRP-Streptavidin Konjugat (SABC) çalışma solüsyonu eklenip, 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Süre sonunda plak beş kez yıkama tamponuyla yıkandı.
6. Herbir kuyucuğa 90µl TMB substrat eklenerek, 37°C'de 15-30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi aşılmadan, kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
7. Son olarak, mikropalak okuyucuda (Thermo, Multiskan Go) 450 nm'de optik yoğunluk(OD) değeri belirlenip, gerekli hesaplamalar yapıldı.

Üretici firma tarafından temin edilen kit, serum örneklerinde LRH düzeylerini saptamak amacıyla, çift antikorlu sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır.

3.2.2. Elisa Yöntemi ile LRH Düzeyinin Belirlenmesi

Tablo 3.2. Konsantre 8 mg/ml standart çözelti dilüsyonları

Standart Konsatrasyon	S0	S1	S2	S3	S4
Standart Konsatrasyon(mg/ml)	8	4	2	1	0.5

Kit prosedürü ise şöyledir;

1. Çalışma öncesinde kit içerisinde mevcut tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra plak ilk sütununda 5 kuyucuğa 50µl standart dilüsyonları, son kuyucuğa 50µl blank (Sample/Standard dilüsyon tamponu) ve sırasıyla diğer kuyucuklara 50 µl serum örnekleri eklendi.
2. Sonrasında tüm kuyucuklara 10 µl LRH-antikör eklenip, ardından 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve inkübatörde 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrasında kuyucuk içeriği boşaltılıp, her kuyucuğa yıkama tamponu eklenip, yıkama tamponuyla yıkandı.
4. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen solüsyon A, sonra 50 µl kromojen solüsyon B eklendi. Hafifçe karıştırılıp, ışısız ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresi aşılmadan, reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve sarı renk oluşumu gözlemlendi.

Son olarak, mikropalak okuyucuda (Thermo, Multiskan Go) 450 nm'de optik yoğunluk(OD) değeri belirlenip, gerekli hesaplamalar yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçlarımız değişkenlerin normal dağılıma uyup uyumluğa kolmogorov- Smirnov test değerleri yapılmış, Normal dağılıma uyan devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılır, korelasyon analizleri için pearsons's korelasyon katsayısı kullanılmış ve ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılığında hesaplanmıştır.

3.4. Bulgular

Tablo 3.3. Hasta ve kontrol grubuna ait dağılımlar

	Frekans	Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde
Hasta Grubu	32	50,0	50,0
Kontrol Grubu	32	50,0	100,0
Toplam	64	100,0	

Araştırmamıza Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum polikliniğinde takibine devam edilen 32 sağlıklı kontrol grubu ve her hangi bir kronik hastalığı olmayan 32 gebe dahil edilmiştir.

Tablo 3.4. Hasta Grubunun Yaşlarına Göre Dağılımları

Sıra No	Yaş	N	%
1	18	1	3,1
2	19	1	3,1
3	20	1	3,1
4	21	2	6,3
5	22	2	6,3
6	23	1	3,1
7	24	2	6,3
8	25	2	6,3
9	27	3	9,4
10	28	1	3,1
11	29	2	6,3
12	31	2	6,3
13	32	2	6,3
14	33	3	9,4
15	34	3	9,4
16	35	3	9,4
17	36	1	3,1
	Toplam	32	100,0

Araştırmaya katılanların yaş dağılımlarını incelediğimizde; 18 yaş ile 36 yaş arası gebelerin yaş ortalaması $27,73 \pm 5,14$ dür.

Tablo 3.5. Kontrol Grubunun Yaşlarına Göre Dağılımları

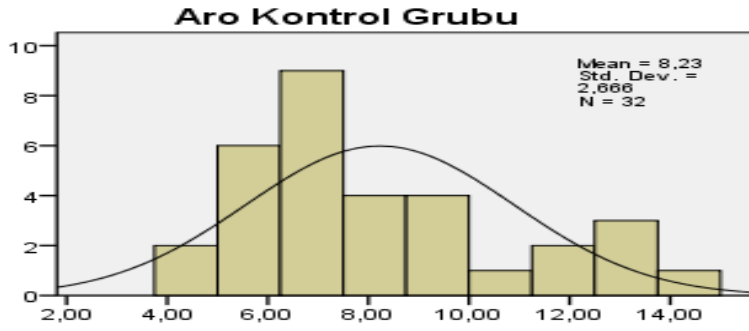
Sıra No	Yaş	N	%
1	19	1	3,1
2	20	1	3,1
3	21	3	9,4
4	22	1	3,1
5	23	1	3,1
6	24	4	12,5
7	25	2	6,3
8	26	1	3,1
9	27	3	9,4
10	28	2	6,3
11	29	2	6,3
12	30	1	3,1
13	31	1	3,1
14	32	1	3,1
15	33	3	9,4
16	34	5	15,6
	Total	32	100,0

Araştırmaya katılanların kontrol grubunun yaş dağılımlarını incelediğimizde; 19 yaş ile 34 yaş arası gebelerin yaş ortalaması $27,37 \pm 4,14$ dür.

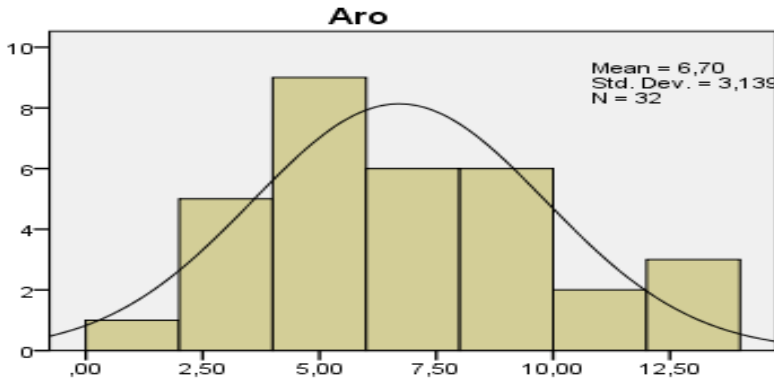
Tablo 3.6. Gestasyonel Diyabetik Hasta ve Kontrol Grubunun ARO, LRH1 ve anlamlılık değerleri.

	Hasta Grubu Ortalama±Std	Kontrol Grubu Ortalama±Std	Anlamlılık Değerleri
Aromataz (ng/ml)	6.70±3.13	8.22±2.66	P<0.01
LRH1-1 (ng/ml)	3.46±1.71	2.43±0.49	P<0.01

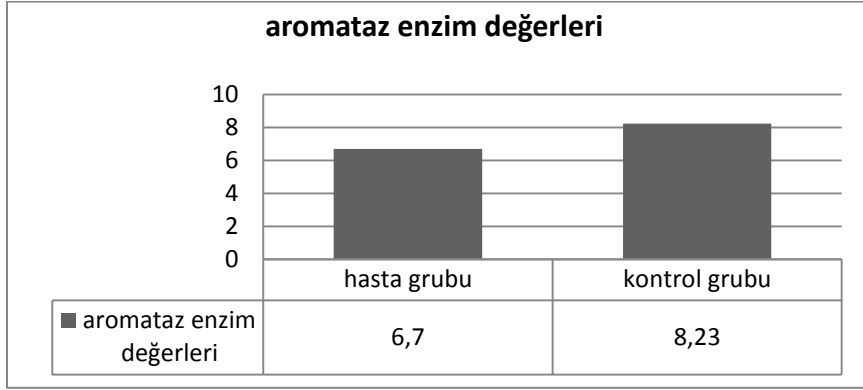
Araştırma sonucunda gestasyonel diyabet mellituslu hasta ve kontrol grubundan elde edilen aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1'in seviye ortalamaları incelendiğinde hasta grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeyi 6.70 ± 3.13 iken kontrol grubunda (8.22 ± 2.66) bu oranlar daha yüksek gözlenmiştir. LRH-1 düzey ortalamasında kontrol grubuna ait ortalama değer 2.43 ± 0.49 , hasta grubu ise (3.46 ± 1.71) hasta grubuna ait LRH-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



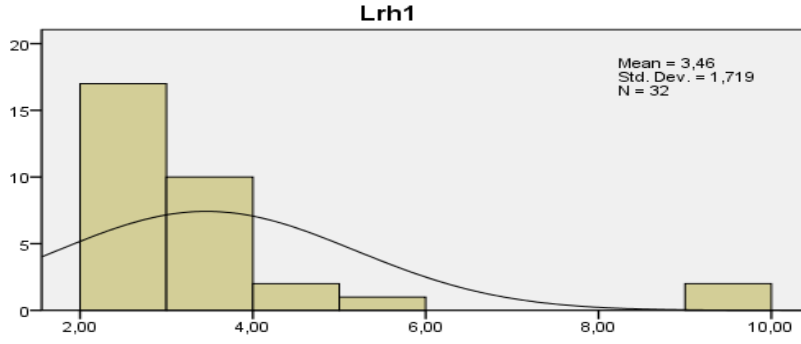
Grafik 3.1. Kontrol gurubunun Aro Histogram Grafiği



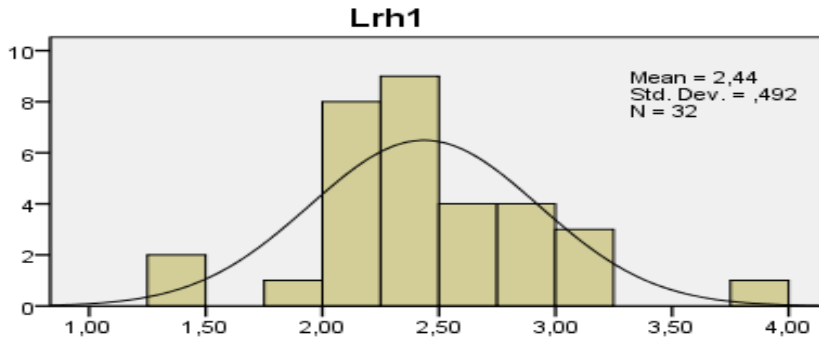
Grafik 3.2. Hasta gurubunun Aro Histogram Grafiği



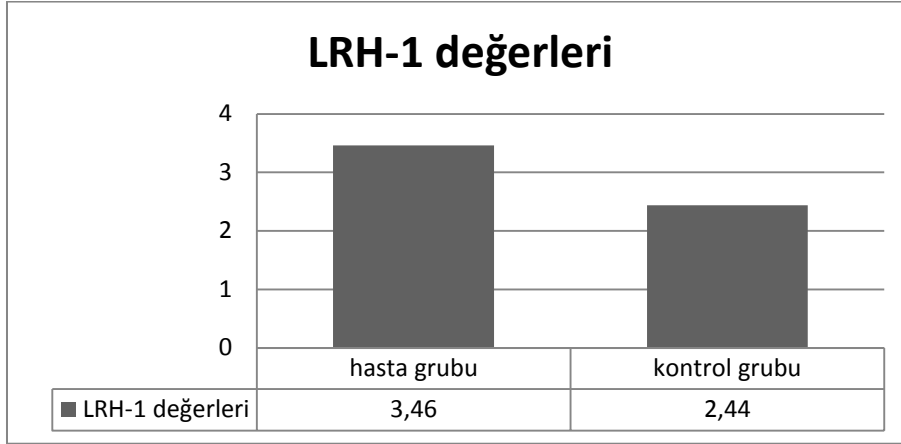
Grafik 3.3. Hasta ve kontrol gurubunun Aromataz Değerleri



Grafik 3.4. Hasta gurubunun Lrh-1 Histogram Grafiği



Grafik 3.5. Kontrol gurubunun Lrh-1 Histogram Grafiği



Grafik 3.6. Hasta ve kontrol gurubunun Lrh-1 değerleri

Yapılan histogram grafiği sonucunda gestasyonel diyabet mellituslu hasta ve kontrol grubuna ait ARO değerlerinin p değerini incelediğimizde p değerinin 0,50 den büyük çıkmasından dolayı verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edilmiştir. LRH-1 seviyesinde p değerinin 0,050 den küçük olması sebebi ile verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Normal dağılım sağlayan veriler için parametrik test olan t-testi, parametrik olmayan veriler için non-parametrik testlerden mann whitney-u kullanılacaktır.

Tablo 3.7. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait ARO değeri T-testi

Parametre	Hasta Grubu Ortalama±Std. Sapma	Kontrol Grubu Ortalama±Std. Sapma	p değeri*
Aromataz Enzim Aktivitesi	6.70 ± 3.13	8.22 ± 2.66	P<0.05

Gestasyonel diyabetik hasta grubu ile kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aromataz enzim aktivite düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu anlaşılmıştır(P<0.05). .Kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeyleri gestasyonel diyabetik mellituslu hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3.8. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait LRH1 düzeyi karşılaştırması

Parametre	Hasta Grubu Ortalama±Std. Sapma	Kontrol Grubu Ortalama±Std. Sapma	p değeri*
LRH1	3.46 ± 1.71	2.43 ± 0.49	p<0.050

Gestasyonel diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LRH 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05). Mann Whitney u testi sonucunda Gestasyonel diyabetik hasta grubuna ait lrh-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3.9. Gestasyonel diyabetik hasta ile kontrol grubu yaşları arasındaki ARO ve LRH1 düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	18-25 yaş Ortalama±SD	26-30 yaş Ortalama±SD	30 ve üzeri Ortlama±SD	p değeri
Aromataz Enzim Aktivitesi	7.58±3.37	7.57±3.32	7.26±2.40	.922
LRH-1	2.96±1.42	2.77±0.93	3.04±1.54	.835

Araştırmaya katılan Gestasyonel diyabetik hasta grubu ve kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1 değerlerinin kendi aralarındaki ilişki düzeyi, yaş ve gruplar arasındaki ilişki durumu korelasyon tablosu ile açıklanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun aromataz enzim ve LRH-1 değerleri yaşa bağlı etkilenmemektedir(p<0,05). Aromataz enzim aktivitesi ile LRH-1 arasındaki ilişki görülmemiştir(p<0,05). Gruplar arasında LRH-1 ve aromataz enzim aktivite düzeyleri arasında ilişki görülmüştür. LRH-1 değerinde bu ilişki negatif yönde bulunurken, Aromataz enzim aktivitesi değerinde pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

GDM son yıllarda görülme sıklığı hızla artan diyabet alt tiplerinden biridir. Günümüzde GDM'nin artan prevalansı, küresel olarak artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2017 yılında hamilelik sırasında tahmini 21,3 milyon (%16,2) doğumda hiperglisemi görülmekte olup bu durumun % 85,1'inin GDM ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buna göre; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Birliği (ACOG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) dahil olmak üzere birçok uluslararası meslek kuruluşu, tüm gebe kadınlarda GDM için evrensel tarama yapılmasını önermektedir. Bu hastalığın erken dönemde saptanması uygun şekilde takip ve tedavisi sayesinde önemli maternal ve/veya fetal komplikasyonların önüne geçilebilmektedir. Sağlığı kontrol ve hasta grubunda demografik parametrelerle ARO ve LRH 1 düzeyleri arasında yaş değişkenine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. GDM tarama testlerinin gebeye ve fetüse sağladığı faydaların sağlık çalışanları ve toplum tarafından yeterli düzeyde bilinmesi oldukça önemlidir.

GDM görülme sıklığı, neden olduğu maternal ve fetal komplikasyonlar nedeni ile günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan geniş çaplı araştırma sonuçları ve toplum bazlı çalışmalar ile GDM tarama ve tedavi başarısındaki en önemli faktör sağlık profesyonellerinin (doktor, hemşire ve yardımcı sağlık personeli), gebelerin ve gebelerin birinci derece yakınlarının (eş, anne ve baba) hastalığın farkındalığı olarak görülmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının ve toplumun GDM konusunda yeterli düzeyde ve doğru şekilde bilgilendirilmesi hayati öneme sahiptir. GDM konusundaki farkındalık tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de istenen düzeyde görünmemektedir. GDM farkındalığı için öncelikli olarak sağlık çalışanlarının yeterli düzeyde eğitilmesi ve bununla birlikte özellikle doğurganlık çağındaki kadınların bu konuda tartışmaya yer vermeyecek şekilde bilgilendirilmesi önemlidir (105;106).

Son yıllarda toplumdaki kişilerin GDM konusundaki farkındalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, kişilerin GDM konusunda en sık yakın çevresinden bilgi aldığı saptanmıştır. Bununla birlikte birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık çalışanları, görsel ve yazılı medyanın da GDM farkındalığı konusunda oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (107).

Aromataz inhibitörleri steroid veya nonsteroid, ya da birinci, ikinci veya üçüncü nesil olarak sınıflandırılır. Formestane ve exemestane gibi steroidal inhibitörleri androstenedionu taklit ederek aromataz aktivitesini inhibe ederler. Anastrozol ve letrozol gibi steroid olmayan enzim inhibitörleri, enzim heme demir ile bağlanarak enzim aktivitesini inhibe etmektedir. Aminoglutethimide gibi birinci kuşak aromataz inhibitörleri nispeten zayıf ve nonspesifiktir (108).

Aynı zamanda adrenal steroid takviyesi gerektiren diğer steroidojenik enzimleri de inhibe ederler. Letrozol ve anastrozol gibi üçüncü nesil aromataz inhibitörleri diğer enzimleri inhibe etmezler(108).Erkeklerde üçüncü nesil aromataz inhibitörleri ortalama % 77 oranında plazma estradiol/testosteron oranını azaltırlar (109;110). Bu bulgu muhtemelen yetişkin erkeklerde yüksek plazma testosteron konsantrasyonunun estradiol sentezi için önemli bir prekürsör olmasındandır.

Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında infertil vakalarının yüksek estradiol ve düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu ve bunun sonucu olarak testosteron/estradiol oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu, fertil vakalarda testosteron/estradiol oranının 14.5 infertil vakalarda ise bu oranın 6.9 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süreyle aromataz inhibitörü vermiş ve tedaviden önce 5.0 olan testosteron/estradiol oranının tedaviden sonra 12.7' ye yükseldiğini ifade etmişlerdir. Seminal parametreler incelendiğinde nonobstruktif azospermili vakalarda herhangi bir değişim gözlenmezken,oligoastenoteratozoospermi vakalarda sperm konsantrasyonu ve motilitesinde artış olduğu belirtilmiştir(111).

Raman ve arkadaşlarıda non obstruktif azospermide steroidal ve nonsteroidal aromataz inhibitörlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada testosteron/estradiol oranındaki artışı benzer bulmuşlar, ancak Klinefelter sendromu olan vakaların steroidal aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir (112).

Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada Clark ve arkadaşları obstruktif olmayan azospermili vakalarda aromataz inhibitörleri ile gerek serum hormon seviyelerinde gerekse de seminal parametrelerde değişim olmadığını raporlamışlardır(113). Gestasyonel diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Aromataz enzim aktivitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Mann

Whitney u testi sonucunda Kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Liver receptor homolog (LRH) also known as NR5A2 (nuclear receptor subfamily 5, group A, member 2) insanlarda NR5A2 geni tarafından kodlanan bir proteindir. LRH-1, hücre içi transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. LRH-1, gelişim, kolesterol taşınması, safra asidi homeostazı ve steroidogenezin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

LRH-1, embriyonik gelişim sırasında kök hücrelerin pluripotensini korumak için önemlidir. Karaciğer reseptörü homolog-1 (LRH-1; NR5A2) ve steroidojenik faktör-1 (SF-1; NR5A1), nükleer reseptörlerin Ftz-F1 alt ailesinin iki yetim üyesidir. LRH-1, bağırsak, karaciğer ve ekzokrin pankreas dahil endodermden türetilen dokularda ve ayrıca overde ifade edilir. Bu dokularda, LRH-1 gelişiminde, ters kolesterol taşınımı, safra asidi homeostazı ve steroidojenezde baskın bir rol oynar. SF-1 ekspresyonu, gelişim, farklılaşma, steroidogenez ve cinsel tayin kontrolü ile ilgili olduğu steroidojenik dokular ve hipotalamo-hipofiz-adrenal eksenini ile sınırlıdır. Bu makalede, LRH-1'in yapısı, düzenlenmesi ve işlevi ile ilgili verileri gözden geçireceğiz. Bu veriler, LRH-1 ve diğer Ftz-F1 üyeleri arasındaki yapısal benzerlikleri vurgulamakla birlikte, LRH-1'e nükleer reseptörler arasında benzersiz bir konum atayan önemli fonksiyonel farklılıkları vurgulamaktadır.

Gestasyonel diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LRH 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Mann Whitney u testi sonucunda Kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

5. SONUÇ

Çalışmamızda, Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma hastanesi Kadın doğum Bilim Dalı polikliniğinde takip 32 Gestasyonel diyabet hasta çalışmaya alınmıştır. Gestasyonel diyabette serum östrodiol, insülin, aromataz enzim aktivitesi ve LRH-1'in seviyeleri çalışmak için 12 saat açlık sonrası kan alımı gerçekleştirilmiştir. Bu kanlar santrifüj edilip serumlarına ayrıldıktan sonra -80C'de saklanmış ve daha sonra her birinin çalışması, Ticari ELİZA kiti ve laboratuvarında bulunan cihazlara entegra olarak ticari kitler kullanılmış, serum ölçümleri cihazın okuyucusu ile okutulmuştur.

Gestasyonel diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LRH 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Mann Whitney u testi sonucunda Kontrol grubuna ait aromataz enzim aktivite düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Kontrol ve deney grubunda demografik parametrelerle ARO ve LRH 1 düzeyleri arasında yaş değişkenine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes Türkçe editör: Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ. Çevirenler: T. Toktaş, M. E. Altunöz. 3. baskı çevrisi, Diyabet El Kitabı, S:1-4, 2004.
2. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015 Jul;6(8):1065–72.
3. Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016 May 1;26(2):129-34.
4. Eriksen MB, Glintborg D, Nielsen MF, Jakobsen MA, Brusgaard K, Tan Q, et al. Testosterone treatment increases androgen receptor and aromatase gene expression in myotubes from patients with PCOS and controls, but does not induce insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 Sep 5;451(4):622-6.
5. McRobie DJ, Korzekwa KR, Glover DD, Tracy TS. The effects of diabetes on placental aromatase activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997 Sep-Oct;63(1-3):147-53.
6. Xu Z, Hou X, Lv H, Sun B, Cui Y, Liu L, et al. Expression of Liver Receptor Homolog-1 (LRH-1) in Villi and Decidua of Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion 2017 May 22;23:2445-2452.
7. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2018.
8. Islam SMS, Purnat TD, Phuong NTA, Mwingira U, Schacht K, Froschl G. Noncommunicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. Vol. 10 s:81, *Globalization and health*. England; 2014.
9. Satman I, Imamoğlu Ş, Yılmaz C. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması; 2012.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013 Feb;28(2):169-80.
11. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 Jun;1(28):40-50.
12. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Jun 1;5(6):404-5.
13. Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 Sep;32(9):2077.

14. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R. Global economic burden of diabetes in adults 2018 May;41(5):963-970.
15. Kirkman MS, Stephanie A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan;33 (Suppl 1):S62-69.
16. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014 Mar;31(3): 292–301.
17. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015 Jul;6(8):1065–72.
18. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Jun;25(6):600-10.
19. Gicevic S, Gaskins AJ, Fung TT, Rosner B, Tobias DK, Isanaka S, et al. Evaluating pre-pregnancy dietary diversity vs. dietary quality scores as predictors of gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy 2018;13(4):e0195103.
20. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs* 2017 Oct;77(16):1723-32.
21. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(11):2065-79.
22. Barker J, Su F, Alwan NA. Risk factors for type 2 diabetes after gestational diabetes: a population-based cohort study *Lancet* 2017;390:S21.
23. Atmaca A. Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri 2012;29 (1s):2-6.
24. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy *Diabetes* 2010 Mar;33(3):676-82.
25. Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016 May 1;26(2):129-34.
26. Erem C, Kuzu UB, Deger O, Can G. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in Turkish women: The Trabzon GDM Study. *Arch Med Sci* 2015;11(4):724-35.
27. Karcaaltincaba D, Calis P, Ocal N, Ozek A, Altug Inan M, Bayram M. Prevalence of gestational diabetes mellitus evaluated by universal screening with a 75-g, 2-hour oral glucose tolerance test and IADPSG criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2017 Aug;138(2):148-51.

28. Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turkish J Obstet Gynecol* 2017 Mar;14(1):18-22.
29. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus. *çiğli Etfal Hastanesi Tip Bülteni* 2015;49(1):1.
30. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. Ğn: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. Hanley and Belfus Medical Publishers; 2004.
31. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care* 2007;30(Supplement 2):S112-S9.1.
32. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clin Chim Acta* 2017 Feb;468:60-70.
33. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007 Mar;23(3):161-5.
34. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, et al. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocrine Journal* 2010;57(11):973-80.
35. Nilofer AR, Raju VS, Dakshayini BR, Zaki SA. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 Mar;16 (Suppl1):S74-8.
36. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct;207(4):326.e1-9.
37. Gynecol O. Committee on Practice Bulletin-Obstetrics No. 137: Gestational diabetes mellitus 2013;122(2)(1):406-16.
38. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013 Mar;29(1):1-31.
39. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018 Jan 1;41(Supplement 1):S13 LP-S27.
40. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Mar;23(3):199-203.

41. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May;358(19):1991–2002.
42. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015 Jul;6(8):1065–72.
43. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2015;36(4):399–406.
44. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational diabetes mellitus. *Endocr Dev* 2016;31(4):163–78.
45. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015 Jul;6(8):1065–72.
46. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79(934):454–7.
47. Morrison FJR, Movassaghian M, Seely EW, Curran A, Shubina M, Morton Eggleston E, et al. Fetal Outcomes After Diabetic Ketoacidosis During Pregnancy. *Diabetes care* 2017 Jul 40;(7): e77–9.
48. Lee HJ, Norwitz E, Lee B. Relationship between threatened miscarriage and gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):318.
49. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):309.e1-7.
50. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with wellcontrolled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992 Sep;12(3):229–33.
51. Yogev Y, Langer O, Brustman L, Rosenn B. Pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus: does a correlation exist early in pregnancy *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 Jan;15(1):39–43.
52. Lee J, Ouh Y-T, Ahn KH, Hong SC, Oh M-J, Kim H-J, et al. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS One* 2017;12(5):e0178150.
53. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2015; (16): 25-9.
54. Moore LE. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported. *World J Diabetes* 2017 Jan;8(1):7-10.
55. Rizk DE, Mustafa N, Thomas L. The prevalence of urinary tract infections in patients with gestational diabetes mellitus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(5):312-7.

56. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, Mol BWJ, Ott A, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Mar;222:176-81.
57. Bar-Hava I, Barnhard Y, Scarpelli SA, Orvieto R, Ben-Rafael, Divon MY. Gestational diabetes and preterm labour: is glycaemic control a contributing factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Jun;73(2):111-4.
58. Moses RG, Knights SJ, Lucas EM, Moses M, Russell KG, Coleman KJ, et al. Gestational diabetes: is a higher cesarean section rate inevitable *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):15-7.
59. Pirjani R, Afrakhteh M, Sepidarkish M, Nariman S, Shirazi M, Moini A, et al. Elective caesarean section at 38-39 weeks gestation compared to > 39 weeks on neonatal outcomes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018 Oct;18-140.
60. Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Jul;112(29-30):489-95.
61. Rawal S, Olsen SF, Grunnet LG, Ma RC, Hinkle SN, Granstrom C, et al. Gestational Diabetes Mellitus and Renal Function: A Prospective Study With 9- to 16-Year Follow-up After Pregnancy. *Diabetes Care* 2018 Jul;41(7):1378-4.
62. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Kessous R, Baumfeld Y, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1412-6.
63. Macfarlane DP, O'Sullivan EP, Dorman S, Allison J, Ellingford A, Pearson ER, et al. The utility of retinal screening in gestational diabetes *Diabetic med* 2013 Aug ;30(8):1009-10.
64. Katon JG, Russo J, Gavin AR, Melville JL, Katon WJ. Diabetes and depression in pregnancy: is there an association? *J Womens Health (Larchmt)* 2011 Jul;20(7):983- 9.
65. Herath H, Herath R, Wickremasinghe R. Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women-A community based retrospective cohort study. *PLoS One* 2017;12(6):e0179647.
66. Barker J, Su F, Alwan NA. Risk factors for type 2 diabetes after gestational diabetes: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;390:S21.
67. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2):1-9.
68. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018 Apr;55(4):315-22.

69. Ogonowski M, Hansson S, Duberg J. Status and vertical size-distributions of a pelagic mysid community in the northern Baltic proper. *Boreal Environ Res* 2013;18(1):1-18.
70. Chen C-P. Congenital Malformations Associated with Maternal Diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2005;44(1):1-7.
71. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. *Ann Nutr Metab* 2015;66:14-20.
72. Vally F, Presneill J, Cade T. Macrosomia Rates in Women with Diet-Controlled Gestational Diabetes: A Retrospective Study. *J Pregnancy* 2017 Aug;27(5):4935397.
73. Al-Khalifah R, Al-Subaihini A, Al-Kharfi T, Al-Alaiyan S, Alfaleh KM. Neonatal short-term outcomes of gestational diabetes mellitus in Saudi mothers: a retrospective cohort study. *J Clin Neonatol* 2012;1(1):29-33.
74. Araz N, Araz M. Frequency of neonatal hypoglycemia in large for gestational age infants of non-diabetic mothers in a community maternity hospital. *Acta medica (Hradec Kralove)* 2006;49(4):237-9.
75. Simmons D, Thompson CF, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 2000 Dec;17(12):830-4.
76. James DK, Chiswick ML, Harkes A, Williams M, Tindall VR. Maternal diabetes and neonatal respiratory distress. I. Maturation of fetal surfactant. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 Apr;91(4):316-24.
77. Mortier I, Blanc J, Tosello B, Gire C, Bretelle F, Carcopino X. Is gestational diabetes an independent risk factor of neonatal severe respiratory distress syndrome after 34 weeks of gestation? A prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2017 Dec;296(6):1071-7.
78. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;360:101-7.
79. Rosen H, Shmueli A, Ashwal E, Hirsch L, Yogev Y, Aviram A. Delivery outcomes of large-for-gestational-age newborns stratified by the presence or absence of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 Apr;141(1):120-5.
80. Stergiou E, Diamanti E, Agakidis C, Sarafidis K, Mantzou E, Drossou V. Effect of gestational diabetes and intrauterine growth restriction on the offspring's circulating galanin at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Feb;97(2):E238-42.
81. Parikh RM, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Intensive glycemic control in diabetic pregnancy with intrauterine growth restriction is detrimental to fetus. *Med Hypotheses* 2007;69(1):203-5.

82. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Polycythaemia in infants of diabetic mothers: beta-hydroxybutyrate stimulates erythropoietic activity. *J Int Med Res* 2011;39(3):815-21.
83. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Clin Perinatol* 1995 Sep;22(3):693-710.
84. Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner MW, Williams GA, Hargis GK. Calcium metabolism in diabetic mother, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Apr;145(8):1010-6.
85. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2010 Oct;77(10):1123-8.
86. Narchi H, Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images Paediatr Cardiol* 2000;2(2):17-23.
87. Dawid G, Wegrzynowski J, Kwiatek M, Biczysko-Mokosa A, Petriczko E, Horodnicka-Jozwa A. A fetal dilated and hypertrophic cardiomyopathy associated with maternal gestational diabetes--a case report. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2010;16(2):123-5.
88. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Dec;24(6):376-81.
89. Baptiste-Roberts K, Nicholson WK, Wang N-Y, Brancati FL. Gestational diabetes and subsequent growth patterns of offspring: the National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J* 2012 Jan;16(1):125-32.
90. Athukorala C, Crowther CA, Willson K. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007 Feb;47(1):37-41.
91. Persson B, Stangenberg M, Hansson U, Nordlander E. Gestational diabetes mellitus (GDM). Comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes* 1985 Jun;34 Suppl 2:101-5.
92. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis *PLoS One* 2014;9(3):e9248.
93. Amann-Gassner U, Hauner H. [Nutrition therapy for gestational diabetes]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Apr;133(17):893-8.
94. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, Garcia-Patterson A, Hadar E, Solà I, et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care* 2018;41(7):1346-61.

95. Hernandez TL, Anderson MA, Chartier-Logan C, Friedman JE, Barbour LA. Strategies in the nutritional management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013 Dec;56(4):803-15.
96. Assaf-Balut C, de la Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, del Valle L, et al. Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1).
97. Radesky JS, Oken E, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Diet during early pregnancy and development of gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008 Jan;22(1):47-59.
98. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015 Jul;6(8):1033-44.
99. Wang C, Guelfi KJ, Yang H-X. Exercise and its role in gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med* 2016 Dec;2(4):208-14.
100. Brown J, Williamson K, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Nov;(11):CD012037.
101. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:S173-211.
102. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013 Dec;56(4):827-36.
103. Thorkelson SJ, Anderson KR. Oral Medications for Diabetes in Pregnancy: Use in a Rural Population. *Diabetes Spectr* 2016;29(2):98-101.
104. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2015;91(7):460-7.
105. Price LA, Lock LJ, Archer LE, Ahmed Z. Awareness of Gestational Diabetes and its Risk Factors among Pregnant Women in Samoa. *Hawaii J Med Public Health* 2017;76(2):48-54.
106. Gupta Y. Comment on: Shriram et al, awareness of gestational diabetes mellitus among women in a primary health center in south India. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(4):772.
107. Utz B, Assarag B, Essolbi A, Barkat A, Delamou A, De Brouwere V. Knowledge and practice related to gestational diabetes among primary health care providers in Morocco: Potential for a defragmentation of care? *Prim Care Diabetes* 2017 Aug;11(4):389–96.

108. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-2757.
109. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324-3328.
110. T'sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5717-5722.
111. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41.
112. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002;167:624-9.
113. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. result of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989;10:240-7.
114. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98(6):1359-62.



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 74059997-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğunuz "**Gestasyonel Diabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve LRH-1 (Liver Receptor Homolog-1)Düzeylerinin İncelenmesi**" ve "**Akut Pankreatit Olan Hastaların Serumunda Sitokinler, Biyokimyasal Parametrelerin ve Oksidatif Stres Seviyelerinin Çalışması**" başlıklı çalışmalara ilişkin Kurulumuzun HRÜ/19.03.40-47 nolu kararları yazımız ekinde gönderilmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Zehra YILMAZ
Kurul Başkanı

Ek: 2 Adet

22/03/2019 Bilgisayar İşletmeni

Zeynep ÇAVUŞ

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararı

TARİH : 11.03.2019
OTURUM : 03
SAAT : 13:00

HRÜ/19.03.47

Karar: Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'ın yürütücüsü olduğu "Gestasyonel Diabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve LRH-1 (Liver Receptor Homolog-1)Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,

Oy birliği ile karar verilmiştir.



ASLI GİBİDİR
Prof. Dr. Zehra YILMAZ
Etik Kurul Başkanı

GESTASYONEL DİABETLİ HASTALARDA SERUM AROMATAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE LRH-1 (LİVER RECEPTOR HOMOLOG-1) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 18	% 14	% 7	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	% 2
3	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 2
5	onlinemakale.sislietfaltip.org İnternet Kaynağı	% 2
6	www.novonordisk.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	en.wikipedia.org İnternet Kaynağı	% 1
8	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10291317
Yazar Adı / Soyadı	HASİP TAŞ
T.C.Kimlik No	37687366860
Telefon	5393066236
E-Posta	tashasip@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve Liver REceptor Homolog-1 (LRH-1) Düzeylerinin İncelenmesi
Tezin Tercümesi	Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Serum Aromataz Enzim Aktivitesi ve Liver REceptor Homolog-1 (LRH-1) Düzeylerinin İncelenmesi
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	70
Tez Danışmanları	DOÇ. DR. NİHAYET BAYRAKTAR DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAMAN GÖNEL
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

06.09.2019

İmza:.....