

**ERZURUMDAKİ NONDİYABETİK VE GESTASYONEL
DİYABETİK GEBELERİN GLUKOZ, LİPİD, DEMİR (Fe)
VE KROM (Cr) SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI
GRUPLARA GÖRE DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Adem KESKİN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN**

Yüksek Lisans Tezi – 2014

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERZURUMDAKİ NONDİYABETİK VE GESTASYONEL
DİYABETİK GEBELERİN GLUKOZ, LİPİD, DEMİR (Fe)
VE KROM (Cr) SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI GRUPLARA
GÖRE DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Adem KESKİN

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN**

ERZURUM

2014

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

**ERZURUMDAKİ NONDİYABETİK VE GESTASYONEL
DİYABETİK GEBELERİN GLUKOZ, LİPİD, DEMİR(Fe) VE
KROM(Cr) SEVİYELERİNİN SAĞLIKLI GRUPLARA GÖRE
DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Adem KESKİN

Tez Savunma Tarihi : 23.07.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr. Mehmet YILMAZ (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı ve Prevalansı	3
2.1.2. Tarihiçesi	3
2.1.3. GDM Taraması	4
2.1.4. GDM’de Tanı Testleri:	5
2.1.4.1 İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı	5
2.1.4.2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı	6
2.2. Gebelikte Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler	8
2.2.1 Gebelikte Glukoz Metabolizması	8
2.2.2. Gebelerde Hormonların İnsülin Salgısı ve Duyarlılığına Etkileri	9
2.2.3. Gebelikte Lipid Metabolizması	12
2.3. GDM Patofizyolojisi	12
2.3.1. Gebeliğin Diyabete Etkisi	13
2.3.2 Diyabetin Gebeliğe Etkisi	14
2.3.2.1. Maternal Riskler	14
2.3.2.2 Fetal-Neonatal Riskler	16
2.4. Krom	17
2.4.1. Krom Metabolizması	18
2.4.2. Krom Eksikliği ve Toksisitesi	19
2.4.3. Krom ve Lipid Metabolizması	20
2.4.4. Krom ve Tip II DM	21
2.4.5. Krom ve Demir	21
2.4.6. Krom Ölçüm Metodları	22

3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. Materyal	23
3.1.1 Araştırmanın Türü Niteliği.....	23
3.1.2. Araştırmanın Örneklemi.....	23
3.1.2.1. Grup 1.....	23
3.2.1.2. Grup 2.....	23
3.2.1.3. Grup 3.....	24
3.1.3.Sorgulanan Bilgiler ve Ölçülen Biyokimyasal Parametreler	24
3.1.4. Numunelerin alınması ve saklanması.....	24
3.1.5. Kullanılan Cihazlar	24
3.2. Metodlar	25
3.2.1. Glukoz Ölçümü ve Test Prensibi	25
3.2.2. Total Kolesterol Ölçümü ve Test Prensibi:.....	25
3.2.3. LDL- Kolesterol Ölçümü ve Test Prensibi	26
3.2.4. HDL- Kolesterol Ölçümü ve Test Prensibi.....	26
3.2.5. TG Ölçümü ve Test Prensibi:.....	27
3.2.5. Fe Ölçümü ve Test Prensibi	27
3.2.6. HbA1C Ölçümü ve Test Prensibi.....	27
3.2.7. Krom Ölçümü ve Test Prensibi.....	28
3.2.7.1. Elektrotermal Atomik Absorpsiyon (Grafit Fırın)	28
3.2.7.2. Standart Cr Çözeltilisi	28
3.2.7.3. Krom Standart Eğrisi.....	29
3.2.8. Verilerin İstatistiği.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	55
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	55
EK-2. ETİK KURULU ONAY FORMU	56

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Zuhâl UMUDUM'a, Prof. Dr. M. Sait. KELEŞ'e, Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a ve Yrd. Doç. Dr. Nurinisa ÖZTÜRK'e Desteğini esirgemeyen, Arş. Gör. Nezahat KURT'a, Arş. Gör. Elif POLAT'a, Uz. Harun POLAT'a, Doktora öğrencisi Emrullah DORMAN ve diğer asistan, doktora ve yüksek lisans arkadaşlarıma, Endokrin Bölüm Hemşiresi Sevinç DAKAK'a, Bölüm Sekreteri Keriman ERDEM'e ve yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü anlayışı ve desteği gösteren sevgili aileme teşekkür ederim.

Adem KESKİN

ÖZET

Erzurumdaki Nondiyabetik ve Gestasyonel Diyabetik Gebelerin Glukoz, Lipid, Demir (Fe) ve Krom (Cr) Seviyelerinin Sağlıklı Gruplara Göre Değişimlerinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada, Gestasyonel Diyabetik ve Nondiyabetik gebeler ile aynı yaş grubunda gebe olmayan sağlıklı bireylerin AKŞ, lipid profili, demir, HbA_{1C} ve plazma krom parametreleri çalışılarak bu metabolik parametrelerin, gebelik ile gestasyonel diyabetteki değişimleri ve birbirleri ile etkileşimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya 50 Gestasyonel Diyabetik gebe, 50 Nondiyabetik gebe ile 50 aynı yaş grubunda olan gebe olmayan sağlıklı kadın bireyler dahil edilmiştir. hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde AKŞ, lipid profili, demir, HbA_{1C} ve plazma krom konsantrasyonları ölçülmüştür.

Bulgular: GDM'li grubun AKŞ ve Cr değerleri açısından diğer iki gruptan anlamlı yüksek çıkmıştır. GDM'li grubun Total Kolesterol ve trigliserid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkarken nondiyabetik gruptan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Demir seviyelerinde nondiyabetik gebe grubun seviyeleri diğer iki grubun seviyelerinden anlamlı düşük çıkmıştır. Her üç grubun HbA_{1c}, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: GDM ve nondiyabetik gebelerde plazma krom ile karbonhidrat ve lipid metabolitleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Kromun insülin üzerinden bu matabolizmalara literatürde belirtilen iyileştirici etkisi sadece plazma krom seviyesi ile değil; doku krom seviyesi, pre-reseptör, post-reseptör ve daha farklı parametrelerle ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Glukoz, Krom, Total Kolesterol, Trigliserit

ABSTRACT

The Evaluation Of Blood Glucose, Lipid, Iron (Fe) And Chromium (Cr) Levels In Nondiabetic Pregnants And Gestational Diabetic Subjects Living In Erzurum: Comparison With The Results Of Healthy Controls

Aim: It was aimed to investigate the fasting blood glucose, lipid profile, iron, chromium, and HbA1c in blood samples of pregnant women with gestational diabetes and nondiabetic nonpregnant individuals in the same age group and to estimate the effect of gestational status on these parameters.

Materials and Methods: Fifty gestational diabetic pregnant women in the same age group, 50 nondiabetics pregnant women, and 50 healthy non-pregnant individuals were included in this study. Blood samples were taken from all the three groups, and the fasting blood glucose, lipid profile, iron, chromium, HbA1c were measured.

Results: Blood glucose and Cr levels increased significantly in GDM group when compared with the other two groups. Total cholesterol and triglyceride levels of GDM group were significantly higher than, those of control group, while there was no statistically significant differences with respect to the two parameters in the nondiabetic group. Nondiabetic pregnant group had significantly lower levels of iron than the other groups. No significant difference in HbA1c was seen in all groups.

Conclusion: In GDM and nondiabetic pregnant women, no statistically significant difference in carbohydrate and lipid parameters and in chromium levels was found. It was concluded that the chromium-insulin relation may be associated not only with plasma chromium levels but also with its tissue levels, pre- and post receptor status, and some other determinants.

Key Words: Chrome, Gestational Diabetes Mellitus, Glucose, Total Cholesterol, Triglycerides

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	: Aminoantipirin
AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği
ADP	: Adenosin Difosfat
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ATP	: Adenosin Trifosfat
CHE	: Kolesterol Esteraz
CHO	: Kolesterol Oksidaz
Cr	: Krom
DM	: Diyabetes Mellitus
ET-AAS	: Elektrotermal Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
Fe	: Demir
G6P-DH	: Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GK	: Gliserol Kinaz
GLUT-4	: Glukoz Taşıyıcısı 4
GPO	: Gliserol Fosfat Oksidaz
GTF	: Glukoz Tolerans Faktörü
HbA_{1c}	: Hemoglobin A1c
hCS	: Human Koryonik Somatotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HK	: Heksokinaz
hPL	: Human Plasental Laktojen
IADPSG	: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği
ICP-MS	: Uyarılmış Çift Plazmalı- Kütle Spektrofotometresi
IRS	: İnsülin Reseptör Substratı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMWCr	: Düşük Molekül Ağırlıklı Cr

NAA	: Nötron Aktivasyon Analizi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Plazma Glukozu
POD	: Peroksidaz
TG	: Trigliserid
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TPN	: Total Parenteral Beslenme
TPTZ	: 2.4.6-Tri-(2-piridil)-5-triazin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 3.1. Cr standart eğrisi..... 29

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Krom referans aralığı	19
Tablo 3.1. Kullanılan Cihazlar	25
Tablo 4.1. 24- 28 Haftalık Gebelik Süresi Boyunca Grup 1 ile Grup 2'nin Aldığı Kg Değerleri.....	31
Tablo 4.2. Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. Grup 1 Parametreler Arası Korelasyon.....	34
Tablo 4.4. Grup 2 Parametreler Arası Korelasyon.....	35
Tablo 4.5. Grup 3 Parametreler Arası Korelasyon.....	36

1. GİRİŞ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur.¹ GDM prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık göstermekte %1-14 arasında değişmektedir.^{2, 3} Diyabete bağlı maternal mortalite ve morbidite %30 ve prenatal mortalite %90 oranlarında iken, İnsülinin klinik kullanıma başlamasından sonra maternal mortalite nondiyabetik gebeler seviyesine düşmüş ve prenatal mortalitede %5'e oranlara kadar inmiştir.^{4, 5}

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Gebelik süresince maternal metabolizmasındaki bu değişiklikler ve fetoplental ihtiyaçlardan dolayı gebenin günlük kalori ihtiyacı artar. Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta beta-hücre hiperplazisi meydana gelmektedir.⁶ Bunun sonucu olarak GDM gebelikte en sık görülen endokrinolojik bozukluktur.⁷ GDM hikayesi olan kadınlarda, 5-10 yıl içinde %20-50 oranında tip 2 diyabet gelişme riski vardır.⁸ Diğer taraftan GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşam sürecinde obezite ve Diyabetes Mellitus (DM) açısından risk altında olduğu belirlenmiştir.⁹ GDM hikayesi olan kadınlar ve çocuklarında uygun takip ve yaşam tarzında yapılan değişikliklerle Tip 2 DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenilmektedir.¹⁰

Diyabetin; insülin sentez salgılanma ve etkisine bağlı yetmezliklerin sonucu olduğu ve hormonun sadece karbonhidrat metabolizmasını değil aynı zamanda lipid ve protein metabolizmasını etkilediği ve etki yolağındaki çok sayıda hangi parametrelerin rol oynadığı ile ilgili çok sayıda araştırma ve bilgi bulunmaktadır. Bu alanda ayrıca elementlerin rolleri ve değişimleri de çalışılmış bulunmaktadır. Elementler arasında kromun insülin reseptör aktivitesinin etkinleştirilmesindeki rolü moleküler seviyede

araştırılarak aydınlatılmış bulunmaktadış. Krom yetmezliği; insülin etkisinde yetmezliğe ve buna bağlı olarak karbonhidrat ve lipit metabolizmalarında düzensizliğe neden olmaktadır. Diğer taraftan kromun taşınma ve hücreye girişinde transferrin ve transferrin reseptörünün rol oynadığı, yani demir ile aynı yolla taşındığı belirtilmiştir.¹¹

Bu alışmada Erzurum yöresindeki Gestasyonel Diyabetik ve Nondiyabetik gebelerde açlık kan şekeri (AKş), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid(TG), Demir (Fe), Hemogloblin A1c (HbA_{1C}) ve Plazma Krom(Cr) seviyelerinin değişimleri ve birbirileri ile korelasyonları; aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadın bireylerin değerleri karşılaştırılarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı ve Prevalansı

GDM ilk olarak gebelikte ortaya çıkan yada gebelik döneminde tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur.¹ Gebelik öncesi veya gebelikte birlikte başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransı da içermektedir. Farklı çalışma grupları GDM tanısını farklı kriterlere göre yapmaktadırlar.¹²⁻¹⁵

Gebelikte diyabet; daha önce hastalığın varlığı belirlenmiş veya kompanse edilmiş metabolik anormallik, gebeliğin getirdiği ek yük ile kompanse edilmiş metabolik anormallikler veya gebelikteki hormonal değişimlere bağlı olarak anne metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır.^{12, 14, 15}

GDM, anne ve fetusun morbidite ve perinatal mortalite oranını yükselten nedenler arasında ön sırada gösterilmektedir. Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal, hem fetal açıdan yakın takip edilmesi gereken riskli gebeliklerdir. GDM, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan intrauterin ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar geniş bir yelpazede morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur.^{15, 16}

Prevalansı, taramanın yapıldığı popülasyona ve tanı kriterlerine bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişmektedir.^{17, 18} Prevalans, tip 2 DM oranının yüksek olduğu toplumlarda daha yüksek olma eğilimindedir.¹⁷ Populasyonda obezite prevalansının ve doğurganlık yaşının giderek artması ile GDM insidansı artmaktadır.^{19, 20}

2.1.2. Tarihçesi

Yüzyılın başında, diyabetik kadınlarda gebe kalabilen az sayıda kadın için de prognoz kötü seyirliydi. Perinatal mortalite % 45'lere ulaşıyordu. İnsülin'in 1922

yılında bulunup klinik alanda kullanılmasıyla fertilité oranları düzelmiş ve zamanla maternal mortalite azalmıştır. Ancak bu zaman diliminde perinatal sağkalımda belirgin değişikliklere rastlanılmamıştır.^{21, 22} 1949'da maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi esasına dayalı White sınıflamasının tanımlanması ve buna göre uygulanan tedavi yöntemleri sonucunda perinatal mortalite oranında düşme sağlanmıştır. Bu yıllardan günümüze kadar, gelişen yenilikler, malformasyonlar haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur.²³

2.1.3. GDM Taraması

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve AKŞ ölçülmelidir. AKŞ yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde HbA_{1C} bakılmalıdır. HbA_{1C} çok yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.²⁴⁻²⁶

Aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında AKŞ düzeyi ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) bulunsa bile, diyabet araştırması (75 g glukozlu oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile) gebe olmayanlardaki gibi yapılmalı ve yorumlanmalıdır. ²⁴⁻²⁶

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

Test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. ²⁴⁻²⁶

Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1. saat glukozu 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT yapılmalıdır. 50 g glukozlu tarama testinde 1. saat glukozu ≥ 180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve GDM gibi takip edilmelidir. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılabilir.²⁴

75 g glukozlu 2 saatlik OGTT'de 3 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı

koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı

kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir.²⁴

Gebelik sonrası tarama ise GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. Haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir.²⁴

GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir. ²⁴⁻²⁶

2.1.4. GDM'de Tanı Testleri:

Gebelik diyabetinin araştırılması amacıyla tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması giderek azalmakta, buna karşılık tek aşamalı tanı testi kullanımı yaygınlaşmaktadır.

2.1.4.1 İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

1) 50 g glukozlu tarama testi: Gebeliğin 24 -28 haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukozu (PG) düzeyi ≥ 140

mg/dl öngörüldüğünde diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.saat PG kesim noktası 140 mg/dl öngörüldüğünde GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.saat PG 130 mg/dl kabul edildiğinde GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilmektedir. ²⁴⁻²⁶

Bazı araştırmacılar, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılmasını gerekli görmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesini ve tedavi edilmesini önermektedir. ²⁴⁻²⁶

2) OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde, tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT uygulanmaktadır. 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde, tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT uygulanmaktadır. Buna alternatif olarak, 75 g glukoz ile 2 saatlik OGTT'de tanı amaçlı yapılmaktadır. Her iki testte de en az iki değerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur. ²⁴⁻²⁶

2.1.4.2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve bazı araştırmacılar, gebelerde de gebe olmayan erişkinlerdeki gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedirler. ²⁴⁻²⁶

WHO'nun 1999 yılı kriterlerine göre GDM tanısı; AKŞ'ye göre diyabetli (AKŞ ≥ 126 mg/dl) veya OGTT'ye göre Bozulmuş glukoz toleransılı (2.saat PG ≥ 140 mg/dl) gebe kadınları kapsamaktadır. Bu iki kriterden birinin olması GDM tanısı için yeterlidir. ²⁴⁻²⁶

Sonuçları 2008 yılında açıklanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study, annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group), buna dayanarak 24-28 haftalık gebelerde 75 g glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir. ²⁴⁻²⁶

Buna karşılık, konu ile ilgili tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), IADPSG kriterlerini kullanımına anne ve bebek sonuçlarını düzelticeğine dair somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürülerek bu nedenle karşı çıkmaktadır. ²⁴⁻²⁶

ADA, yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini (50 g tarama testinin ardından 100 g glukozlu OGTT) savunmakta benimsemiş iken, 2010 yılından beri IADPSG kriterlerinin uygulanmasını önermektedir. İngiltere’de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Mart 2012’de güncellenmiş kılavuzunda, GDM tanısı için WHO kriterlerinin kullanılmasını önermektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü uzmanları ise Mart 2013’te toplanan GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı’ndan sonra yayınladıkları bildiriye, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıtlar olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 g glukozlu ön tarama testi ve arkasından 100 g glukozlu 3 saat’lik OGTT) önermişlerdir. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları arttırabileceğine işaret ederek iki tanı yönteminin karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamakta ve kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar, iki aşamalı (50 g

glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. ²⁴⁻²⁶

2.2. Gebelikte Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler

2.2.1 Gebelikte Glukoz Metabolizması

Gebelik karmaşık endokrin ve metabolik değişiklikler ile seyreden bir süreçtir. Azalmış insülin duyarlılığı ve artmış beta hücre yanıtı gestasyonel dönemin karakteristik metabolik değişiklikleridir.²⁷ Bu değişiklikler fetüsün enerji ihtiyacını karşılamaya ve anneyi laktasyona hazırlamaya yöneliktir. İnsülin direnci gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde belirgin hale gelmektedir. İnsülin duyarlılığındaki bozulma gebeliği diyabete eğilimli bir durum yapmakla birlikte gebelerin %3-5'inde gestasyonel diyabet gelişmektedir.²⁸ Gestasyonel diyabet insidansı son 6-8 yılda artan obezite epidemisine paralel olarak iki kat artmıştır.²⁹

Kronik insülin direnci gestasyonel diyabetin patofizyolojisinde en önemli sebeptir. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınların çoğunda gebelik öncesinde insülin direnci mevcuttur; gebelik sırasında artar. Mevcut insülin salgısı artan insülin direncini kompanse edemez ve hiperglisemi ortaya çıkar.²⁹

Gebelikte gelişen fizyolojik değişiklikler erken dönemde yağ dokusu birikimi geç dönemde insülin direnci ve artmış lipoliz ile karakterizedir.²⁹

İnsülin direnci gebeliğin ilk üç ayında normaldir. Gebeliğin ilerlemesi ile iskelet kası ve yağ dokusunda insülin etkisindeki bozukluk belirgin hale gelir. Maternal yağ dokusu azalmaya postprandiyal serbest yağ asit düzeyleri artar glukozu bağlı insülin dağılımı azalır, insülin duyarlılığındaki azalma %60-80'lere ulaşabilir.³⁰ Annede insüline bağlı glukoz kullanımının zorlaşması enerji metabolizmasını karbonhidratlardan lipidlere kaydırır bu şekilde karbonhidratların fetüs tarafından kullanımını kolaylaştırır.³¹

Gebelikte gelişen insülin direnci tip 2 diyabetteki ne benzer. İnsülin duyarlı dokularda glukoz transportundaki postreseptör değişiklikler insülin duyarlılığının bozulmasında rol oynar.³² Gestasyonel diyabette tirozin fosforilasyonu, İnsülin Reseptör Substratı (IRS)-1 ekspresyonu ve glukoz taşıyıcısı 4 (GLUT 4) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.³³ İnsülin sinyal yolağındaki değişiklikler humoral faktörlerce kontrol edilmektedir. Gebelikte insülin direncinin hücresel mekanizması multifaktoriyeldir; insülin sinyal oluşum ve iletimindeki bozuklukları içerir. Gebelerde insülin direncinin derecesi vucut kitle indeksi ve kalıtım tarafından belirlenir.³⁴

İnsülin salgısı gebeliğin ilk 3 ayında artmaya başlar, son 3 ayda maksimum düzeye ulaşır, doğumdan hemen sonra normale döner. Gebeliğin ilk 3 ayında oral glukoz alımına ilk faz insülin yanıtı % 120 artmakla birlikte ikinci faz yanıtı bozulmaz. Benzer şekilde intravenöz glukozla ilk faz insülin yanıtı artmakta, gestasyonel diyabette ise azalmaktadır.^{34, 35}

Gebelik sırasında plazma proinsülin düzeyleri yükselmekte, doğumdan sonra normale dönmektedir. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda proinsülin düzeyleri doğumdan sonra hafifçe yüksek kalabilir. Tip 2 diyabette olduğu gibi proinsülin düzeylerindeki yükselme beta hücre salgı fonksiyonundaki bozukluğa işaret etmektedir.^{34, 35}

2.2.2. Gebelerde Hormonların İnsülin Salgısı ve Duyarlılığına Etkileri

Beta hücre fonksiyonundaki değişiklik feto-plasental ünitenin hormonal aktivitesi ile paralellik gösterir. Plasental kaynaklı hormonlar maternal insülin direnci gelişiminde anahtar faktördür. Lokal üretilen östrojen, progesteron, kortizol, human koryonik somatotropin (hCS), plasental laktojen (hPL), prolaktin ve büyüme hormonunun insülin direncini artırdıkları bilinmektedir.³⁰

Erken gebelik döneminde artan östrojen ve progesteron maternal glikometabolik değişimde rol oynarlar. Östrojen, insülin salgısını ve reseptör bağlanmasını artırırken, progesteron tam ters etki yaparak glukoz intoleransına yol açar.^{30, 34}

Plazma kortizol miktarı gebelik sırasında ikiye katlanır. Glukokortikoidler insülin reseptör fosforilasyonunda bozulma, IRS miktarında azalmaya yol açarak insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar.³⁶

HPL hormonu anne ve fetus kanında 6. haftadan sonra bulunur. Gebelikte 30 kat artar insülin salgısını artırır. hPL annede insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimini artırarak ara metabolizmayı fetusün enerji ihtiyacını karşılamak üzere yönlendirir.^{37, 38} Laktojen hormonlar gebelik sırasında izlenen pankreas hücre kitlesindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır.³⁸

Plazma leptin düzeyleri gebeliğin 2. trimesterinde artış gösterir. Artmış iştaha rağmen leptin düzeylerindeki yükselme gebelikte leptin direnci olduğunu düşündürmektedir. Dolaşımdaki leptin düzeyleri plazma insülin düzeyleri ve annenin yağ dokusu ile ilişkili bulunmuştur. Gebelikte leptinin düzeylerinin glukoz hemostazi üzerine etkisi açık olmamakla birlikte fetal büyümede rolü olabileceğine dair veriler bulunmaktadır.³⁹

Adiponektin yağ dokusundan üretilen insülin duyarlılığını artıran hormon olarak tanınır. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebeliğin ileri dönemlerinde düştüğü gösterilmiştir. Normal gebelikte insülin direnci moleküler mekanizması multifaktoriyeldir. insülin reseptör fosforilasyonunda azalma, IRS-I ekspresyonunda azalma, PI3 kinaz subünitesinin p85α düzeylerinde artış en belirgin değişikliklerdir. Gestasyonel diyabette IRS-1 daha çok düşer ve GLUT 4 translokasyonu azalarak hücre içine glukoz girişi azalır.²⁹

Yağ dokusunda lipojenik transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ obez gebelerde azalır böylece metabolik gen yolağı lipolizi artıracak şekilde yönlendirilir ve insülin direnci artar.⁴⁰

GDM subklinik enflamasyon da artmıştır. Gestasyonel diyabette Tümör Nekroz Faktör (TNF) - α 'nın kas dokusunda arttığı gösterilmiştir.⁴⁰

Gebelikte görülen insülin direnci subklinik enflamasyon, plasental hormonlar, adiponektin salgısında azalma, lipolizin artışı sonucu gelişir.⁴⁰

Gebeliğin glukoz ve insülin metabolizmasına etkilerinin sonucu glukoz ölçümlerine yansır. Gebeliğin ilk üç ayında açlık plazma glukoz düzeyleri sabittir. Sonraki dönemde 10-15mg/dl kadar artar ve buna insülin düzeylerindeki iki kat artış da eşlik eder. Artmış enerji ihtiyacını karşılamak için endojen glukoz üretimi % 16-30 artar. Glukoz üretimindeki artış glukoneogenez artışına bağlıdır. Tip 2 diyabette olduğu gibi GDM nin son dönemlerinde de, maternal enerji ihtiyacı daha çok yağ asitlerinden karşılandığı deneysel olarak tespit edilmiştir. GDM'deki hormonal değişikliklerle etkilenen metabolizmada maternal glukoneogenez artmış fetusun karbonhidrat kullanımındaki artıştan dolayı da kan glukozu düzeylerindedeki azalma tespit edilmektedir.⁴¹

Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte bazal glukoz düzeyleri azalma eğilimine girer. Ancak yemek, sonrası glukoz düzeyi yükselir ve uzun süre yüksek kalır. Postprandiyal yüksek glukoz pikleri insüline bağlı glukoz kullanımının bozulması, yetersiz ilk faz insülin yanıtları ile açıklanmaktadır. Postprandiyal hiperglisemi GDM'de belirlenen ilk değişikliktir.⁴²

2.2.3. Gebelikte Lipid Metabolizması

Gebelikte lipid metabolizması yeniden düzenlenir. Değişiklikler ilk trimesterde anabolik yağ depolanmasına, glukoz ve aminoasitlerin fetal kullanımının hızlanmasına yol açar. Term'e yakın dönemde ise maternal yağ dokusu katabolizması başlar.⁴³

Erken gebelikte glukozun yağ hücrelerine geçişi ve artmış yağ sentezi, lipolizin engellenmesi ve yağ hücre hipertrofinde insülin öncü bir rol oynar. Gebeliğin geç dönemlerinde HPL'nin yüksek konsantrasyonları insüline zıt bir etki göstererek lipolizi uyarır. Gebelikte lipid metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum trigliserid düzeyindeki artıştır. Son trimesterde olan hipertrigliseridemi öncelikle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar.^{43, 44}

Lipid seviyelerindeki değişiklikler, diyabette karbonhidrat intoleransında heterojenite sebebi ile her hastada farklı olmaktadır. Hiperlipidemi; çevre, genetik zemin ve diabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik bir artış izlenir. Bu durum, heterojen hiperlipidemiye yol açan insülin direnci, obezite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak diabetik gebelerde metabolik stresi daha da artırır.^{45, 46}

2.3. GDM Patofizyolojisi

Normal gebelikte karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler diyabetojenik olarak ifade edilmekte ve bu değişiklikler anabolizmanın kolaylaşması ve açlığın artması olarak belirtilmektedir. Maternal hipoglisemi gelişiminin özellikle de gece daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bu durumun fetüsün glukoz gereksiniminin sonucu olduğu düşünülmektedir. Fetal glukoz miktarı maternal glukoz seviyesinden 20-40 mg/dl daha düşüktür. Anabolizmanın kolaylaşması, erken gebelikte östrojen düzeyinin

artmasıyla maternal insülin salınımını artırır ve sonuç olarak maternal enerji depolanır. Ayrıca erken gebelikte kortizol ve progesterin düzeyindeki artış da yağ depolanmasına katkıda bulunmaktadır.⁴⁷⁻⁵⁰

Östrojen, progesteron ve HPL hormonun plasental üretimi gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde de yükselmeye devam eder. Bu durum, insüline doku rezistansının artmasına ve glukoz toleransının düşmesine sebep olur. HPL bir lipolitik hormondur ve gebelikte yağ katabolizmasına katkıda bulunur. Ayrıca insülin sekresyonu artmasına rağmen postprandial kan glukozu seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu metabolik değişiklikler gestasyonun çok erken döneminde başlar. Fetüsün büyüme gereksinimleri ve hormon düzeyleri artarken gebeliğin ilk trimesterinde yağ deposu artar, ikinci trimesterinde ise açlık artar. Bu fizyolojik değişikliklerin sonucu olarak erken gebelikte hipoglisemiye doğru bir eğilim vardır ve hormon seviyelerinin daha yüksek olduğu gebeliğin ikinci trimesterinde maternal postprandial kan glukoz seviyeleri daha yüksektir.⁵¹

Maternal hiperglisemi kontrol edilmediğinde aşırı fetal büyüme ve makrozomiye yol açan fetal hiperinsülinemi ve aşırı glukoz depolanmasına neden olabilir. Bunun sonucu olarak da doğum esnasında maternal ve neonatal hasar riski artar. Ek olarak fetüse sağlanan aşırı glukoz metabolizması, hipoksi, adrenal katekolaminlerde artış ve fetüste hipertrofiye yol açarak fetal oksijen depolarını azaltabilir. Eritrosit üretiminin uyarılması ve hematokritin artması yenidoğanın hiperbilirubinemi riskini artırabilir.⁴⁸⁻⁵⁰

2.3.1. Gebeliğin Diyabete Etkisi

Gebeliğin ilk trimesterde sıklıkla insülin gereksinimi azalır. Bir insülin antagonisti olan HPL'nin düzeyi düşüktür. Fetüsün glukoz gereksinimi düşük düzeydedir. Ancak bu dönemdeki bulantı ve kusmalar kadının daha az besin tüketmesine neden olur. Bu durum kadının beslenmesinde değişime neden olabilir ve

hipoglisemiye yatkınlığı arttırır. İkinci trimesterde maternal ve fetal glukoz kullanımı ve glukoz depolanması arttığı için insülin gereksinimi artmaya başlar. Gebeliğin sonuna doğru ise plasental matürasyon ve HPL üretiminin sonucu olarak insülin gereksinimi iki hatta dört katına çıkabilir. Doğum eylemi sırasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılan intra venöz glukoz çözeltisi bunu dengelemede daha fazla insüline gereksinim olabilir. Plasentanın doğumundan sonra HPL'nin maternal dolaşımından çekilmesi ile insülin gereksinimi hızla düşer. Glukoz için renal eşiğin azalması glukozüri insidansını arttırır. Bu durum, diyabetik gebelerde düşük serum glukoz düzeyi sonucu ortaya çıkan ketoasidoz riskini gebe olmayan diyabetiklere göre daha çok arttırır. Diyabete eşlik eden vasküler hastalık ilerleyebilir ve buna bağlı olarak hipertansiyon, retinopati ve nefropati görülebilir.^{48, 52}

2.3.2 Diyabetin Gebeliğe Etkisi

Diyabetli kadının gebeliği özellikle perinatal mortalite ve konjenital anomaliler başta olmak üzere yüksek riskli komplikasyonların gelişmesine neden olur. Bu riskler düzenli metabolik kontrol ile (Açlık kan glukozu 70-120 mg/dl) azaltılmaktadır. Ayrıca kan glukoz düzeyinin izlenmesi, insülin uygulaması ve fetüsün monitörizasyonuna ilişkin yeni teknikler perinatal mortalite oranını da azaltmaktadır.^{48, 52}

2.3.2.1. Maternal Riskler

Maternal hiperglisemiye daha çok gebeliğin ikinci trimesterinde rastlanır. İnsülin rezistansı nedeniyle insülin tedavisi yeterince etkili olamaz. Gebe günlük insülin enjeksiyonlarının dozunu arttırmadığı takdirde hiperglisemi gelişir. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin gereksiniminin azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür.⁵³⁻⁵⁵

Maternal hipoglisemi gebeliğin ilk yarısında daha sık olur. Bu dönemde anne adayı sıklıkla sabit dozda insülin yapmakta ve sabit miktarda karbonhidrat almaktadır.

Gebeliğin başlangıcında anoreksi, bulantı-kusma ortaya çıkar. Bu nedenle karbonhidrat alımı azalır. Karbonhidrat alımı azalırken insülin enjeksiyonları aynı tutulursa hipoglisemi gelişebilir. Kan şekereye paralel olarak insülin dozları azaltılıp düzenleme yapılmalıdır.^{50, 53-55}

Hidramnion diyabetik gebe kadınların %10-20'sinde meydana gelir. Fetal hiperglisemi nedeniyle fetal ürinsiyonun artması sonucu olabileceği düşünülmektedir.^{48, 52} Bir teoriye göre maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemi ve glukozüriye yol açar. Fetal poliüri sonucu artan amniotik sıvı glukozu osmotik etkisiyle su çeker.^{55, 56} Hidramnion, erken membran rüptürü ve doğumun erken başlamasına neden olabilir.^{48, 52} Ciddi polihidramnion olgularında basıncı azaltmak için amniosentez uygulanır. Amniosentezin tekrarlanması durumunda enfeksiyon ve erken membran rüptürü riskini artırabilir.⁶⁴

Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde preeklampsi gelişir. Gebe kadının anormal endotelinin, yükselmiş anjiyotensin II ve vazopressin düzeylerini antagonize edecek kadar prostosiklin yapamadığı düşünülmektedir. Bu komplikasyon diyabetik gebelerdeki preterm doğumun ana nedenidir.^{55, 57}

İnsülin yetmezliği sonucu glukozun hücreler tarafından kullanılmamasına bağlı olarak yağ asitleri metabolize olur ve kanda keton cisimcikleri artar. Ketoasidoz genellikle yavaş gelişir fakat tedavi edilmezse anne ve fetus açısından koma ve ölüme neden olabilir.^{48, 52, 53} Açlık ile ilgili hipoglisemik durum glukoz çözeltisi ile, diyabetik ketoasidozdaki hiperglisemik durum ise insülin ile tedavi edilmektedir.⁵⁴

Gebelik diyabetli kadınlarda retinopatiji kötüleştirebilir ve eğer gebelik öncesinde yoksa da retinopatinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Diyabetik gebelerin her trimesterde oftalmolojik muayeneden geçmeleri gerekir. Gelişen proliferatif lezyonlar lazer koagülasyonu ile kontrol altına alınabilir.^{58, 59}

Nefropati genellikle proteinürinin (500 mg/gün) varlığı ile tanımlanır. Sıklıkla hipertansiyon ile birlikte bulunan nefropati, diyabetik gebelerdeki gebeliğin sonucu üzerinde en etkili olan diyabetik komplikasyondur. Bu nedenden ötürü düşük doğum ağırlığı, prematürite doğuma ve perinatal mortalitede artışa yol açmaktadır.^{58,59}

Ayrıca maternal riskler arasında enfeksiyon, preterm eylem, distozi, spontan abortus da yer almaktadır.^{58, 60}

2.3.2.2 Fetal-Neonatal Riskler

Gebelerin yaklaşık %0.2-0.3'ü daha önceden diyabet tanısı almış iken, gestasyonel diyabetin görülme sıklığı %7 (1-14)'dir. Bu Türkiye'de her yıl 15.000-75.000 diyabetik anne bebeğinin doğduğu anlamına gelmektedir.⁶¹ Gelişmiş ülkelerde 1950'li yıllarda %50 gibi yüksek bir oranda olan gebelik diyabetine bağlı fetal mortalite, 1980'den sonra diyabetik gebelerin sıkı kontrolü sayesinde diyabetik olmayan annelerdeki ile aynı oranlara düşmüştür.⁵⁷ Bunlar konjenital anomaliler, makrozomi, intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin fetal ölüm, neonatal hipoglisemi, neonatal hiperbilirubinemi, polisitemi, respiratuar distres sendromu ve hipokalsemidir.⁵⁷

Neonatal Hipoglisemi, anneden gelen fazla glukozu metabolize etmek için gebelikte fetal insülin üretimi arttığı için yenidoğan hipoglisemi açısından yüksek risk altındadır. Hipergliseminin sürekli stimülasyonu fetal pankreasın Langerhans adacıklarında hipertrofi ve hiperplaziye yol açar. Doğum esnasında maternal glukoz aniden kesildiğinde neonatal insülin seviyesi yüksektir ve buna bağlı olarak hipoglisemi meydana gelir.⁴⁹

Neonatal Hiperbilirubinemi, uzun süreli stres durumunda eritrosit üretiminin artmasıyla denge mekanizması uyarılır. Doğumdan sonra artan eritrosit hücreleri genç hepatik sistemin aşırı çalışmasına bağlı olarak parçalanır ve sonuçta hiperbilirubinemi gelişir.⁶⁴

Polisitemi, fetal böbreklerden glikoprotein hormonunun salgılanması sonucu gelişir. Bu hormon, kanın oksijen taşıma kapasitesini arttıran bir denge mekanizması olarak eritrosit üretimini stimüle eder. Bu nedenle uteroplasental yetmezlik durumunda yenidoğanda polisitemi gelişebilir. ⁶⁴

2.4. Krom

Krom, beyaz bir metaldir. Periyodik cetvelde 6 b gurubundadır. Atom numarası 24, atomik kütlesi 51.996 Dalton'dur. Oksidasyon sayısı -2 ile +6 arasındadır. Bunlar içerisinde kromun en stabil olan ve biyolojik sistemler içerisinde en fazla yer alan formu, üç değerli (+3) olanıdır. Altı değerli (+6) formu, canlılar için toksiktir. Doğada element olarak kroma çok az rastlanmaktadır. Buna karşın krom tuzları doğada yaygın olarak bulunur. Seyreltik asitlerle direkt olarak reaksiyona girer ve hidrojen açığa çıkarır. Sulu çözeltilerde hiçbir zaman serbest olarak bulunmaz, diğer ligandlarla kompleks halinde bulunur.⁶²⁻⁶⁴

Krom metabolizması, elementin bulunduğu kimyasal değerliliğe bağlı değişmektedir. Biyolojik aktif inorganik krom bileşikleri, doğada +3 değerli olarak bulunmaktadır. Kromun +6 ve +2 değerli inorganik bileşikleri, biyolojik maddelerde durağan olmadıklarından fizyolojik etkinlik göstermezler. ^{62, 65, 66} Cr⁺³'ün birinci metabolik görevi, glukoz tolerans faktörü (GTF) olarak adlandırılan organometalik molekülün yapısına girerek insülinin aktivasyonunda yer almaktır. GTF ilk kez domuz böbreği ve biracılık mayasından izole edilmiştir. GTF; glutamik asit, glisin ve sistein gibi amino asitlerin ve niasinin bazı moleküllerine bağlı Cr⁺³ içermektedir. Çekirdeğinde Cr⁺³ olmayan GTF aktif değildir.^{67, 68} Glukoz tolerans faktörü; düşük moleküler ağırlıklı, diyaliz edilebilen, neme, ısıya, asit ve alkaliye dayanıklı organik bir bileşiktir ve dokulardaki biyolojik etkinliği, inorganik tuzlarına göre daha yüksektir.

Glukoz tolerans faktörünün, plasenta yoluyla fetüse geçmesi, biyolojik öneminin bir kanıtı olarak gösterilmektedir.⁶⁹⁻⁷¹

GTF Cr, iştah, hipoglisemi ve fazla protein alımını kontrol etmeye yardımcı olmakta ve kalp hastalıkları ve diyabete karşı koruyucu rol oynamaktadır.^{71, 72} Cr için temel taşıyıcı protein transferrin olup, Cr'nin kandan düşük molekül ağırlıklı organometalik yapıya taşınmasında kritik rol oynamaktadır. Bu proseste, başlangıç aşamasında insülin stimülasyonundan sonra insüline duyarlı olmayan hücrelerin plazma membranlarına transferrin alıcılarının göçü gerçekleşmektedir.¹¹

2.4.1. Krom Metabolizması

İnorganik bileşikler şeklinde krom çok az emilir(<% 2). Ancak bazı organik bileşikler halinde emilim ile birlikte daha yüksek olabilir. Emildikten sonra, krom vücutta çeşitli dokulara dağılır, ama çoğu böbrek, kas ve karaciğerde bulunmaktadır. İnsüline duyarlı hücrelerde transferrine bağlı Cr⁺³ transferrin reseptörüne bağlanıp endositozla hücreye geçer. Hücre içine endositozla ATP bağımlı H⁺ pompasıyla H⁺ gönderilir. Düşük pH'da Cr⁺³ transferrinden ayrılarak hücredeki inaktif apo GTF'ye bağlanır. Onu holo aktif GTF (Düşük Molekül Ağırlıklı Cr: LMWCr)'ye dönüştürür. LMWCr nin insülin reseptörüne bağlanmasıyla reseptörün tirozin kinaz aktivitesi stimüle olmakta ve insülin etkisi ile sonuçlanmaktadır. İnsülin reseptörüne LMWCr'siz Cr⁺³ veya başka metallerin bağlanması ile reseptör aktivitesinin efektif olmayışı organik Cr bileşiğinin bu sinyalizasyondaki önemini ortaya koymaktadır.^{11, 73}

Krom diğer taraftan, insülin reseptörünün fosfatını ayırarak reseptör etkisini sonlandıran fosfotirozin fosfatının inhibitörü olup böylece reseptörün fosforile halde kalmasını sağlamakta ve insülin etkisini artırmaktadır. İnsülinin, hücre içerisine glukoz girişindeki etkisi bu kinaz ve fosforilaz enzimleri ile ayarlanmaktadır. Buna ilaveten krom insülin reseptörü sayısını ve β -hücre duyarlılığını artırdığı rapor edilmiştir.⁷⁴

İlgili çalışmalar diyabetik ve nondiyabetiklere krom verilmesinin kas oluşumu ve lipid kaybına; glukoz metabolizması ve serum lipid profilinde düzelmelere yol açtığı vurgulanırken bazı çalışmalar böyle bir etkinin olmadığını veya bu etkinin önemsiz olduğunu vurgulamıştır.¹¹

2.4.2. Krom Eksikliği ve Toksikitesi

The National Research Council of Food and Nutrition Board'nin 2001 konseptine göre erkeklerde gerekli günlük krom alımı 35 µg, kadınlarda 25 µg olarak belirlenmiştir.⁷⁵

Tablo 2.1. Krom referans aralığı⁷⁶

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre(AAS) metodunda	
Tam kan krom referans değerleri	0.7-28 µg/L
Serum krom değeri	0.1-0.2 µg/L
24 saatlik idrarda	0.1-2 µg/L
Eritrositlerde	20-36 µg/L

Uzun süre Total parenteral beslenme(TPN) ile beslenenlerde krom eksikliğine bağlı olarak gelişen glukoz intoleransının, uygun miktarlarda krom verilmesi ile düzeldiği ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır.^{62, 77}

Klinik çalışmalarda kromun farmakolojik dozda kullanımında potansiyel toksisitesi ve terapötik yararı arasında dengeye dikkat edilmelidir.⁶⁸

Krom Eksikliği Bulguları; glukoz toleransında bozulma, açlık hiperglisemisi, glukozüri, hipoglisemi, serum insülin miktarında artış, insülin reseptör sayısında azalma, insülinin reseptöre bağlanmasında azalma, yağsız vücut kitesinde azalma,

vücut yağ yüzdesinde artış, göz içi basınçta artış, periferik nöropati ve ensefalopati'dir.⁶² Krom toksisitesi bulguları; nazal septumun ülserasyonu ve perforasyonu, nazal mukozanın inflamasyonu, kronik bronşit ve amfizem sayılır.^{78, 79}

2.4.3. Krom ve Lipid Metabolizması

Yeterli krom alımı, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterir. Krom, yüksek serum kolesterolü, yüksek serum total kolesterol/ HDL oranı, düşük HDL seviyesi ve yüksek TG düzeyi, yüksek insülin seviyesi gibi risk faktörlerinin azalmasına yardımcı olabilir. 24 yaşlı kişi, iki ayrı grup olarak 8 hafta, 4.5 mg/gün niacin içeren 9 gr'lık kromdan zengin tahıl ve kromdan fakir bira mayası içeren diyet ile beslenmiş, hiperkolesterolemik kişilerde daha belirgin olmak üzere, kromdan zengin diyet alan grupta, total kolesterol ve total lipid düzeyleri önemli düşüş göstermiştir.^{80, 81} Başka bir çalışmada; serum total kolesterol, LDL, apolipoprotein –B seviyeleri belirgin olarak azalmıştır. Apolipoprotein A-1 seviyeleri, 200µg/gün krom tripikolinat tüketen grupta belirgin artmıştır.⁸² Yapılan benzer bir çalışmada 12 hafta süresince, haftada 5 kez, 200 µg krom klorür alan 23 erişkin erkekte; total kolesterol, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarında belirgin değişiklik olmadan TG seviyelerinde belirgin azalma, HDL seviyelerinde belirgin artış gözlenmişti.⁸³ Sonuç olarak; suboptimal krom düzeyi olan kişilerde, krom ile yapılan destek tedavisinin etkili olduğu bulunmuştur. Krom destek tedavisinin miktarı, lipid değişiklikleri üzerine etkilidir. Başlangıç lipid seviyeleri bu değişikliklerin gösterilmesinde belirleyici olmaktadır. Daha fazla miktarda krom desteği alan ve daha yüksek düzeydeki lipid profiline sahip kişilerde düzelmeye, daha belirgin olarak gösterilmektedir.⁸¹

2.4.4. Krom ve Tip II DM

Krom, normal glukoz toleransının idamesinde fonksiyon görür. Diyetteki krom, yetmezliği Tip II DM gelişimine yol açmaktadır. Kromun başlıca etkinliği, insülinin etkinliğini artırmasıdır.^{80, 84} Yapılan çalışmalarda; beslenme sonrası, plazma insülin seviyesinde belirgin artış olmakla beraber, krom düzeyinde çok belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu plazma glukoz düzeyindeki yükselmeye birlikte krom seviyesindeki keskin düşüşün, tek başına kromun idrarla kaybı ile ilişkili olmadığı, düşüşün insülin veya insüline duyarlı dokularda krom alımı veya bağlanması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hipoglisemisi olan 8 kadın hastada; 12 hafta boyunca yapılan günlük 200 µg/gün krom desteği sonrası, hipoglisemi semptomlarının gerilediği, serum krom seviyelerinin ve insülin reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir.⁸⁵ Krom klorür, kromun biyoyararlanımı en az olan formudur. Diyabetli hastalarda krom ihtiyacı artığı için, 200 µg/gün veya daha az krom desteğinin, krom klorür olarak verilmesi, bazı çalışmalarda yeterli yanıt alınmamasına neden olmuştur. Destek tedavisinde; krom desteğinin süresi, formu, miktarı, diyabetin evresi ve başlangıç krom düzeyi, krom desteğine yanıt etkileyebilecek faktörler arasında bulunmaktadır. Diyetteki kromun yetersiz olması, diyabetli hastalarda gözlenen anormal glukoz toleransının başlıca nedeni olmayabilir. Çünkü krom, aslında terapötik bir ilaç değildir. Krom desteği, sadece yetersiz krom alımına bağlı gelişen glukoz tolerans bozukluğunu düzeltebilecektir.^{80, 86-88}

2.4.5. Krom ve Demir

Kromun taşınma ve hücreye girişte demirle aynı yolu paylaştığı daha önce belirtildi (Giriş bölümünde ve Başlık 2.4.1.'de). Bununla beraber krom pikolinat verilen deneklerde demir statüsü ve kan parametrelerinde değişiklik gözlenmemiş, sadece total demir bağlama kapasitelerinde düşüş ve transferrin saturasyonunda yükselme olduğu rapor edilmiştir.⁸⁹ Hemokromatozisli hastalarda krom taşınımının bozuk olacağı ve

diyabet riski oluşturacağı ileri sürülmektedir.⁹⁰ Bu konuda yapılan başka çalışmalarda yüksek demir seviyeleriyle hem tip 2 DM hem de GDM arasında bir bağ olduğu gösterilmiştir.⁷⁹

2.4.6. Krom Ölçüm Metodları

Biyolojik materyallerden eser element tayini farklı bir çok metod ile yapılabilir. Bunlardan krom ölçümünde kullanılan en hassas teknikler: Nötron Aktivasyon Analizi (NAA), Uyarılmış Çift Plazmalı- Kütle Spektrofotometresi (ICP-MS) ve Elektrotermal Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (ET-AAS) gibi yöntemlerdir.^{76, 91}

NAA metodun esası, bir nötron kaynağı bombardımanına maruz bırakılan, ölçümü yapılacak olan numunedeki hedef element çekirdeğinin uyarılması ve yüksek oranda radyoaktif hale gelmesi ile yaydığı yüksek radyasyonun (gama-ışını) bir dedektör tarafından ölçülmesine dayanır.⁹²

ICP-MS de metod temelde kütle/yük oranından yararlanarak ölçüm yapar. Miktar tayini, analit için iyon sayımının bir ic standart iyon sayımına oranını karşılayan konsantrasyonun kalibrasyon eğrisi ile yapılır. Metod 1980'lerden itibaren yüksek seçiciliği, ileri doğruluk ve kesinliği ile gelişen en önemli tekniklerden biridir. ⁹¹

ET-AAS metodu; temel enerji düzeyinde, kısmen uyarılmış nötral haldeki atomların ışığı absorblaması esasına dayalı bir analitik metoddur. Metodun esası, sıcaklıkla kısmen uyarılan veya serbest gaz haline getirilen (atomlaştırma) nötral atomların absorbladığı ışığın ölçülmesi esasına dayanır. Absorblanan ışık miktarı numunede var olan analitin konsantrasyonu ile lineer olarak orantılıdır. ⁹¹

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1 Araştırmanın Türü Niteliği

Araştırma tek merkezli bireysel klinik araştırma niteliği taşımaktadır. Araştırmanın türü kan çalışmasıdır. Araştırmanın etik kurul kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.05.2013 tarihinde 29 karar no'su ile alınmış, "EKLER" bölümünde Ek.2 olarak sunulmuştur.

3.1.2. Araştırmanın Örneklemi

Oluşturulan gruplar 17.05.2013-02.02.2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi başvuran 24-28 haftalık gebelerin rutin Gestasyonel Diyabetes Mellitus taraması yapılan hastalar arasından ve sağlıklı kadın bireylerden seçilmiştir.

3.1.2.1. Grup 1

17.05.2013-02.02.2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi başvuran 24-28 haftalık gebelerin rutin Gestasyonel Diyabetes Mellitus taraması yapılan hastalar arasından iki aşamalı tanı yaklaşımına göre (Başlık 2.1.4.) 50 GDM tanısı konulan hasta grup 1 olarak belirlenmiştir.

3.2.1.2. Grup 2

17.05.2013-02.02.2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi başvuran 24-28 haftalık gebelerin rutin Gestasyonel Diyabetes Mellitus taraması yapılan hastalar arasından Grup 1 ile aynı yaş aralığında olan 50 Nondiyabetik gebe bireyler Grup 2 olarak belirlenmiştir.

3.2.1.3. Grup 3

Grup 1 ile aynı yaş aralığında kontrol grubu olarak 50 adet gebe olmayan sağlıklı (Diyabeti veya herhangi bir metabolik hastalığı olmayan) kadın bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.3.Sorgulanan Bilgiler ve Ölçülen Biyokimyasal Parametreler

Gebe olan gruplardan sorgulanan bilgiler boy, gebelik döneminde aldıkları kilo ve vücut ağırlığıdır. Vücut Kitle İndeksi(VKİ): Vücut ağırlığı (Kg)/boy(m²) olarak hesaplandı.

Her gruptaki bireylerin açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, demir, HbA_{1C} ve plazma krom değerlerine bakılmıştır.

3.1.4. Numunelerin alınması ve saklanması

Oluşturulan gruplardan hasta ve kontrol grubundan 10-12 saatlik açlık kanı olarak alınmıştır. açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve demir analizleri için kan örnekleri antikoagülsüz jelli tüplere; HbA_{1C} ve krom analizleri için örnekler Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere alınmıştır. . açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve demir ve HbA_{1C} aynı gün içinde analiz edilmiş; Krom için kan örnekleri santrifuj cihazında (Tablo 3.1.) 3000 rpm 'de santrifuj edilerek plazmaları alınmıştır. Plazmalar ependorf tüplerine alınarak - 80° de dondurucuda çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir.

3.1.5. Kullanılan Cihazlar

Kullanılan cihazlar Tablo 3.1 de gösterilmiştir.

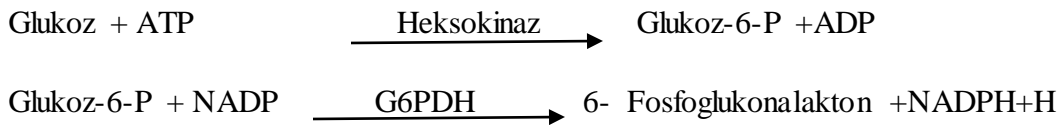
Tablo 3.1. Kullanılan Cihazlar

Cihazlar	Ait Olduğu Firma
Santrifuj	SIGMA Laborzentrifugen 2-16 PK, Germany
Derin dondurucular	Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Japonya
Otomatik pipetler	Ependorf research physioCare concept; Exelpette, elkay; medispec-plus
AAS	Perkin Elmer AAnalyst 800
Otoanalizör	Beckman Coulter AU 5800, Japonya
HbA _{1c} cihazı	Bio-Rad D-10 Fransa

3.2. Metodlar

3.2.1. Glukoz Ölçümü ve Test Prensi

Glukoz ölçümü Beckman Coulter AU5800 Otoanalizör cihazında Heksokinaz yöntemiyle çalışıldı. Glukoz, adenosin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz (HK) tarafından, glukoz-6-fosfat ve adenosin difosfat (ADP) açığa çıkaracak şekilde fosforilatlaştırılır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH), glukoz-6-fosfatı spesifik olarak glikonat-6-fosfata oksidize eder ve NADP eş zamanlı olarak NADPH'ye indirgenir. Absorbansta 340 nm'deki artış numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.⁹³



3.2.2. Total Kolesterol Ölçümü ve Test Prensi:

Total Kolesterol Beckman Coulter AU5800 Otoanalizör cihazında Spektrofotometrik CHO-POD Yöntemi ile çalışıldı.⁹⁴ Kolesterol reagent, insan serumu

ve plazmasındaki kolesterolü ölçmek için enzimatik bir yöntemden faydalanır. Bu prosedürde, bir numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'ye oksidize edilir ve eş zamanlı olarak, peroksidaz (POD) mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanan hidrojen peroksit açığa çıkar. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte 540/600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.⁹⁵

3.2.3. LDL- Kolesterol Ölçümü ve Test Prensipleri

LDL Kolesterol Beckman Coulter AU5800 Otoanalizör cihazında Enzimatik Selective Protein yöntemi ile çalışıldı. Renk yoğunluğu LDL-kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik yöntemle 600 nm dalga boyunda, mg/dL olarak ölçülür.⁹⁶

LDL-kolesterol esterleri + H₂O $\xrightarrow{\text{Kolesterol Esteraz}}$ Kolesterol + serbest yağ asitleri

LDL-Kolesterol + O₂ $\xrightarrow{\text{Kolesterol Oksidaz}}$ Δ⁴-kolestenon + H₂O₂

2 H₂O₂ + 4-aminoantipirin + HSDA* + H₂O + H⁺ $\xrightarrow{\text{Peroksidaz}}$ Mor-mavi pigment + 5 H₂O

* HSDA: Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3.5-dimetoksianilin

3.2.4. HDL- Kolesterol Ölçümü ve Test Prensipleri

HDL Kolesterol, Beckman Coulter AU5800 Otoanalizör cihazında Enzimatik İnhibisyon yöntemi ile çalışıldı. LDL, Çok Düşük dansiteli lipoprotein ve Şilomikronlar, Anti insan- P - lipoprotein antikoru ile Antijen-Antikor kompleksleri oluşur. HDL-kolesterol miktarı, bir enzim kromojen sisteminin mevcudiyetinde belirlenir. Renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik yöntemle 600 nm dalga boyunda, mg/dL olarak ölçülür.⁹⁷

HDL-kolesterol + H₂O + O₂ $\xrightarrow{\text{(CHE) ve (CHO)*}}$ Kolest-4-en-3-one + Yağ asitleri + H₂O₂

H₂O₂ + 4AAP + F-DAOS $\xrightarrow{\text{Peroksidaz}}$ Mavi boya + F + 2H₂O

*Kolesterol esteraz :(CHE) Kolesterol oksidaz : (CHO)

3.2.5. TG Ölçümü ve Test Prensi:

Trigliserid Beckman Coulter AU5800 Otoanalizör cihazında prosedürü, bir dizi birleşik enzimatik reaksiyona dayanır. Numunedeki trigliseridler, gliserol ve yağ asitleri vermek üzere bir mikrobiyal lipaz bileşimiyle hidrolize edilir. Gliserol, gliserol-3-fosfat üretmek için, gliserol kinaz (GK) varlığında ATP tarafından fosforilat haline getirilir. Gliserol-3-fosfat, hidrojen peroksit ve dihidroksi aseton fosfat üretmek için, gliserol fosfat oksidaz (GPO) varlığında moleküler oksijen tarafından okside edilir. Oluşan H₂O₂, 660/800nm'de okunan bir kromofor üretmek için POD varlığında 4-aminofenazon N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin, disodyum tuzu ile reaksiyona girer. 660/800 nm'de emilimdeki artış, numunenin trigliserid içeriğiyle orantılıdır.⁹⁸

3.2.5. Fe Ölçümü ve Test Prensi

Fe ölçümü Beckman Coulter AU5800 cihazında kromojen olarak 2,4,6-Tri-(2-piridil)-5-triazin (TPTZ) kullanılır. Asidik bir ortamda, transferine bağlı demir serbest değerlikli demir iyonları ve apo-transferin halinde parçalanır. Hidroklorik asit ve sodyum askorbat, 3 değerlikli demir iyonlarını 2 değerlikli hale indirger. 2 değerlikli demir iyonları, TPTZ ile reaksiyona girerek 600/800 nm'de bikromatik olarak ölçülebilen mavi renkli bir kompleks oluşturur. Absorbanstaki artış mevcut demir miktarıyla doğru orantılıdır.⁹⁹

3.2.6. HbA1C Ölçümü ve Test Prensi

HbA1C Ölçümü BİO-RAD D 10 analizöründe yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntem ile çalışıldı. D-10 Hemoglobün A1c programı, iyon

değişim HPLC prensibinden yararlanır. Örnekler D-10 otomatik olarak karıştırılır, seyreltilir ve analitik kartuşa enjekte edilir. D-10 dual pompaları , kartuşa artan iyonik güçlerle ayarlanmış programlı bir tampon gönderir. Burada hemoglobinler ,kolondaki materyalle olan iyonik ilişkisine göre ayrılır. Ayrılmış hemoglobinler daha sonra filtre fotometresinin akım hücrelerini geçerler ve burada 415 nm'deki absorbanans değişiklikleri ölçülür.

3.2.7. Krom Ölçümü ve Test Prensi

3.2.7.1. Elektrotermal Atomik Absorpsiyon (Grafit Fırın)

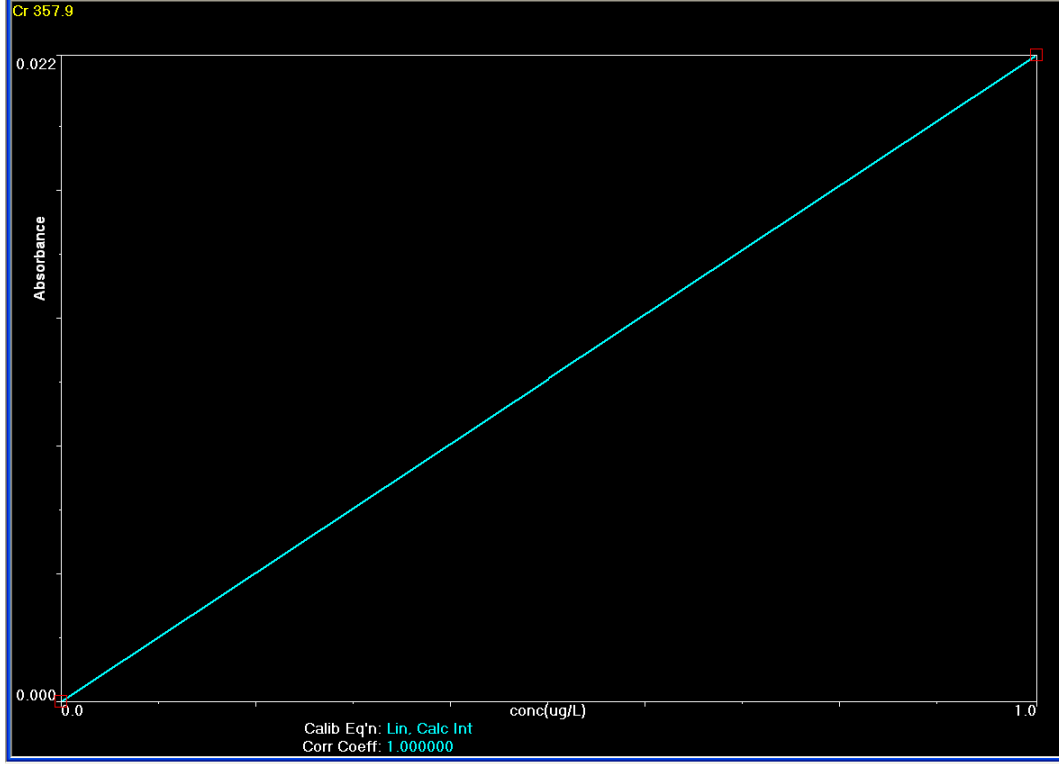
Elektrotermal Atomik Absorpsiyon grafit fırınlı AAS olarakta bilinir. Numunenin pipetlendiği ve içinde reaksiyonun gerçekleştiği ünite grafit fırın olarak adlandırılır. Doğal mineralize saf karbondan yapılmıştır ve yüksek ısıya dayanıklıdır. Metodun esası, sıcaklıkla kısmen uyarılan veya serbest gaz haline getirilen (atomlaştırma) nötral atomların absorbladığı ışığın ölçülmesi esasına dayanır. Absorblanan ışık miktarı numunede var olan analitin konsantrasyonu ile lineer olarak orantılıdır.¹⁰⁰

3.2.7.2. Standart Cr Çözeltileri

Merck firması tarafından temin edilen stok standarttan ($998 \pm 5 \text{ mg/L}$) 1 mL alınıp %0.2'lik HNO_3 ile 100 mL'ye tamamlanarak ara stok standart, bu ara stok standarttan 0.1, 0.50, 2.50, 10 mg/L konsantrasyonun da standartlar hazırlandı.

3.2.7.3. Krom Standart Eğrisi

Krom için hazırlanan standart çözeltiler Grafit Fırın AAS cihazıyla ölçüldü ve kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



Şekil 3.1. Cr standart eğrisi

Plazma kromu Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre Cr hollow katot lambası kullanılarak 357.9 nm'de 1500°C piroliz sıcaklığında, 2300°C atomlaştırma sıcaklığında her örnekten 20µL alınarak grafit fırın içerisine konuldu. Şekil 3.1.'de gösterilen kalibrasyon eğrisine karşılık okutularak absorbans değerleri alındı.

3.2.8. Verilerin İstatistiği

Verilerin istatiği, SPSS for Windows 19.0 kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar Duncan Post Hoc testi kullanıldı. Korelasyon analizinde parametreler için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Deskriptif Tablosunda değerler ortalama \pm standart sapma ile verilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 50 GDM tanısı almış hasta, 50 nondiyabetik gebe ile 50 sağlıklı kadın bireyler dahil edilmiştir.

Grup 1 : GDM tanısı almış hasta

Grup 2 : Nondiyabetik gebe

Grup 3 : Kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Kan numunesi alındığı gün itibari ile grup 1 ile grup 2 arasında gebeliği boyunca aldıkları kg arasındaki farklılıkları tablo 4.1. de verilmiştir.

Tablo 4.1. 24- 28 Haftalık Gebelik Süresi Boyunca Grup 1 ile Grup 2'nin Aldığı Kg Değerleri

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Aldığı Kg	Grup 1	50	8.42	2.865	0.405
	Grup 2	50	8.06	2.142	0.303

Tablo 4.2. Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P	Grup 1	Grup 3	P	Grup2	Grup 3	P
Yaş	30.92	29.54	P >0.05	30.92	30.00	P >0.05	29.54	30.00	P >0.05
± SD	±4.69	±5.08		±4.69	±5.72		±5.08	±5.72	
VKI	26.08	26.02	P >0.05	26.08	21.1	P <0.05	26.02	21.1	P <0.05
(Kg/m2	±3.26	±3.02		±3.26	±2.84		±3.02	±2.84	
± SD)									
AKŞ	78.98	73.12	P <0.05	78.98	69.58	P <0.05	73.12	69.58	P >0.05
(mg/dL	±22.15	±8.42		±22.15	±5.79		±8.42	±5.79	
± SD)									
Koles.	252.36	243.14	P >0.05	252.36	228.00	P <0.05	243.14	228.00	P >0.05
(mg/dL	±46.26	±47.39		±46.26	±44.87		±47.39	±44.87	
± SD)									
LDL	156,06	147,92	P >0.05	156,06	141,42	P >0.05	147,92	141,42	P >0.05
(mg/dL	±31.72	±34.93		±31.72	±39.3		±34.93	±39.30	
± SD)									
HDL	56,62	55,54	P >0.05	56,62	51,98	P >0.05	55,54	51,98	P >0.05
(mg/dL	±10.64	±11.75		±10.64	±17.9		±11.75	±17.90	
± SD)									
TG	228.18	210.94	P >0.05	228.18	150.92	P <0.05	210.94	150.92	P <0.05
(mg/dL	±94.16	±84.26		±94.16	±75.36		±84.26	±75.36	
± SD)									
Fe	62,12	48,12	P <0.05	62,12	67,72	P >0.05	48,12	67,72	P <0.05
(µg/dL	±30.42	±28.73		±30.42	±29.63		±28.73	±29.63	
± SD)									
HbA _{1c}	4.88	4.80	P >0.05	4.88	4.74	P >0.05	4.80	4.74	P >0.05
(%	±0.93	±0.45		±0.93	±0.44		±0.45	±0.44	
± SD)									
Cr	2.52	1.56	P <0.05	2.52	0.78	P <0.05	1.56	0.78	P <0.05
(µg/L	±1.14	±1.05		±1.14	±0.67		±1.05	±0.67	
±SD)									

VKİ değerlerinde; grup 3'ün değerleri ile, grup 1 ve grup 2'nin değerlerine göre düşük çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

AKş lm sonuçlarında; grup 1'in değerlerinin diğer iki gruba göre yüksek çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

Total kolesterol ölçüm sonuçlarında; grup 1'in değerlerinin grup 3'n değerine göre yüksek çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

Tg lm sonuçlarında; grup 3'n değerlerinin diğer iki gruba göre düşük çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

Fe lm sonuçlarında; grup 2'nin demir değerlerinin grup 1 ile grup 3'n demir değerleri ile kıyaslandığıında düşük çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

Cr lm sonuçlarında; grup 1'in diğer iki gruba göre yüksek çıkması ve grup 2'nin, grup 3'e göre yüksek çıkması anlamlıdır. ($P < 0.05$)

Tablo 4.3. , 4.4 ve 4.5'de grupların parametrelerine ait korelasyonlar verilmiştir.

Tablo 4.3. Grup 1 Parametreler Arası Korelasyon

N : 50		Akş	HDL	LDL	HbA _{1c}
LDL	Pearson Korelasyon	-0.002	0.357*	1	
	Önemlilik	0.989	0.011		
Kolesterol	Pearson Korelasyon	0.060	0.462**	0.965**	
	Önemlilik	0.680	0.001	0.000	
Tg	Pearson Korelasyon	-0.063	-0.286*	0.239	
	Önemlilik	0.663	0.044	0.095	
Cr	Pearson Korelasyon	-0.028	0.135	0.333*	-0.055
	Önemlilik	0.844	0.349	0.018	0.707
Yaş	Pearson Korelasyon	0.299*	0.032	0.005	0.280*
	Önemlilik	0.035	0.823	0.975	0.049

*. Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.05

** . Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.01

Tablo 4.4. Grup 2 parametreler arası korelasyon

N : 50		VKI	Akş	HDL	LDL	Kolesterol
HDL	Pearson Korelasyon	-0.308*	-0.014	1		
	Önemlilik	0.029	0.921			
LDL	Pearson Korelasyon	0.108	-0.289*	0.020	1	
	Önemlilik	0.456	0.042	0.890		
Kolesterol	Pearson Korelasyon	-0.020	-0.300*	0.173	0.911**	1
	Önemlilik	0.892	0.034	0.231	0.000	
TG	Pearson Korelasyon	0.302*	-0.172	-0.287*	0.378**	0.410**
	Önemlilik	0.033	0.233	0.043	0.007	0.003

*. Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.05

** .Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.01

Tablo 4.5. Grup 3 Parametreler Arası Korelasyon

N : 50		VKİ	Akş	HDL	LDL	Koleste.	HbA _{1c}
LDL	Pearson Korelasyon	-0.061	-0.159	0.478**	1		
	Önemlilik	0.674	0.271	0.000			
Koleste.	Pearson Korelasyon	-0.012	-0.125	0.025	0.802**	1	
	Önemlilik	0.934	0.389	0.866	0.000		
Tg	Pearson Korelasyon	-0.035	0.002	-0.050	0.304*	0.340*	
	Önemlilik	0.809	0.991	0.728	0.032	0.016	
Cr	Pearson Korelasyon	0.043	-0.289*	-0.015	0.217	0.169	-0.398**
	Önemlilik	0.765	0.042	0.915	0.130	0.239	0.004
Yaş	Pearson Korelasyon	0.444**	0.205	-0.138	0.118	0.212	0.105
	Önemlilik	0.001	0.153	0.339	0.414	0.139	0.470

*. Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.05

** . Korelasyonun Önemlilik seviyesi : 0.01

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya; gebeliğin 24-28. Haftalarındaki GDM li kadın bireyler (Grup 1) ile gebeliğin 24-28. haftalarındaki nondiyabetik gebeler(Grup 2) ve aynı yaş grubundaki gebe olmayan sağlıklı kadın bireyler (Kontrol grubu: Grup 3) dahil edilmiştir.

Her üç gruptaki bireylerin yaş ortalamaları sırası ile 30.92 ± 4.69 , 29.54 ± 5.08 , 30.00 ± 5.72 olup yaşlar arasında anlamlı fark yoktu.

Vücut kitle endeksi grup 1 için 26.08 ± 3.26 grup 2 için 26.02 ± 3.02 grup 3 için 21.1 ± 2.84 idi. bu parametrede GDM ile nondiyabetik gebeler arasında fark olmayıp, bu her iki grubun vki kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçük çıkmıştır. ($P < 0.05$)

Gebelik süresince alınan kilolar grup 1 için 8.42 ± 2.86 kg ve grup 2 için 8.06 ± 2.14 kg olup GDM li ve nondiyabetik grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ($P < 0.05$)

Açlık kan glukoz seviyeleri her üç grup için mg glukoz/dL \pm SD olarak sırasıyla ; 78.98 ± 22.15 , 73.12 ± 8.42 ve 69.58 ± 5.79 olarak tespit edildi. GDM’li grubun açlık kan glukoz seviyeleri nondiyabetik gebeler ile sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. ($P < 0.05$)

Bu bulgular literatürle uyumludur. Bunun yanında GDM grubunun açlık kan glukoz düzeyleri diyabet tanısı konulacak seviyeden daha düşük olup bunların glukoz toleransı bozulmuştur. Literatürde GDM ‘lerin açlık kan glukozunda azalma ve postprandial kan glukozu seviyesinde ise artma olduğu belirtilmiştir.^{27, 30, 34, 35, 39-41, 101,}

102

Tip 2 diyabette olduğu gibi GDM’de de pankreastan insülin salınımının artmasına karşılık, feto-plesental hormonların etkisi ile maternal insülin direnci artmakta ve birinci faz insülin etkisinin azalması hiperglisemiye yol açmaktadır. Artmış insülin düzeyi ikinci faz insülinin etkisi ile de açlıkta maternal glukoz seviyesinde

düşüşe yol açmaktadır. Bütün bu değişimler, fetüsün daha çok karbonhidrat kullanabilmesini sağlamaya yöneliktir.

Total kolesterol seviyeleri her üç grup için mg kolesterol/dL±SD olarak sırasıyla; 252.36±46.26; 243.14±47.39 ve 228.00±44.87 olarak tespit edildi. İkinci grup total kolesterol seviyesi 1. Gruptan düşük 3. Gruptan yüksek olmakla beraber farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. GDM'li grubun total kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. (P< 0.05)

TG seviyeleri her üç grup için mg TG/dL±SD olarak sırasıyla ; 228.18±94.16, 210.94±84.26 ve 150.92±75.36 olarak tespit edildi. Gebe her iki grubun TG seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti(P< 0.05). GDM ve nondiyabetik gebelerdeki TG seviyeleri arasındaki farkı anlamlı değildi.

Literatürde Gebelikte lipit metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum TG düzeylerindeki artıştır. Son trimesterde olan hipertrigliseridemi öncelikle VLDL artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar. ^{43, 44}

Lipid seviyelerindeki değişiklikler, diyabette karbonhidrat intoleransında heterojenite sebebi ile her hastada farklı olmaktadır. Hiperlipidemi; çevre, genetik zemin ve diabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik bir artış izlenir. Bu durum, heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direnci, obezite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak diabetik gebede metabolik stresi daha da arttırır. ^{45, 46}

Yağ dokusunda lipojenik transkripsiyon faktörü olan PPAR-γ obez gebelerde azalır böylece metabolik gen yolağı lipolizi arttıracak şekilde yönlendirilmesi ve insülin

direnci artar. ⁴⁰ Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın total kolesterol ve tg bulguları literatür ile uyumludur.

HbA1c seviyeleri her üç grup için % \pm SD olarak sırasıyla; 4.88 ± 0.93 ; 4.80 ± 0.45 ve 4.74 ± 0.44 olup her üç grup arasındaki fark anlamlı çıkmamıştır ($P < 0.05$). Esasen bütün grupların HbA1c seviyeleri WHO ve ADA kriterlerine göre takip edilmesi gereken seviyenin altında bulunmaktadır. GDM'lilerin HbA1c değerinin yüksek olmayışı, bu bireylerin gebelik öncesi kan glukoz seviyelerinin kontrollü olduğuna işaret etmektedir.

Cr değerleri sırasıyla $\mu\text{g Cr/L} \pm \text{SD}$ olarak 2.52 ± 1.14 ; 1.56 ± 1.05 ve 0.78 ± 0.67 olarak tespit edildi. GDM'lilerin Cr seviyeleri kontrol grubu ve nondiyabetik gebelerden yüksek bulunmuştur ($P < 0.05$). Plazma krom seviyelerinin gebelikte ve Tip 2 diyabetiklerde düşük olduğunu gösteren pekçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğunda diyetle krom verilerek insülin etkisindeki değişiklikler incelenmiştir.^{11, 102, 103}

Bu çalışmalardaki sonuçlar, bu çalışmadaki nondiyabetik grubun değerleri ile uyum içinde değildir. Bu çalışmada GDM li grup Cr'larının kontrollere göre yüksek çıkışı Aharoni ve arkadaşlarının bulgularına uymaktadır.¹⁰⁴ Diğer taraftan kromun dokulardaki dağılımı göz önüne alındığında plazma havuzumuz toplam vücut kromunun çok küçük bir kısmı ($\sim 1/200$) olduğu, daha önce yapılmış izotop çalışmalarıyla belirtilmektedir.¹⁰⁵

Örnek alımı ve analiz yöntemleri standardize edilmediği gibi gestasyonel diyabetin son döneminde base-line krom ölçümü ve değerlendirmesine ait yeterli sayıda çalışma literatürde yer almış değildir.

Glukoz toleransı bozulmamış gebelerde çok sayıda parametrenin etkisi ile insülin duyarlılığında azalma gelişmekte ve bu azalma gebeliğin ilerlemesiyle artmakta, obez gebelerde bu azalış gebe kalmadan önce başlamaktadır. GDM'li bireylerde insülin

duyarlılığındaki azalma özellikle gebeliğin son döneminde artarak %40'lara ulaştığı rapor edilmektedir. ¹⁰²

İnsülin direnci sonucu postprandial kan glukozu artmakta, özellikle gebeliğin son döneminde lipolize bağlı olarak kanda serbest yağ asitleri artmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlar bu bilgileri desteklemektedir.

Grup 1 ve grup 2'deki deneklerin HDL- Kolesterol, LDL-Kolesterol değerleri arasında istatistiksel açıdan farksız olmasında bu iki hasta grubun VKİ'lerin obez sınırının alt çizgisinde olmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde GDM'lilerde HbA_{1c} bazı bireylerde diyabet tanısı alıracak şekilde seviyede olmakla beraber ortalamaları düşüktü.

Literatürde yer alan çalışmalarla kromun insülinin etkisini artırıcı rol oynadığı ve bu fonksiyon ureseptörün tirozin kinaz aktivitesi üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmektedir.¹¹ Yakın zamanda deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada krom-insülin kompleksi verilen ratlarda insülin etkisi sonucu oluşan biyomoleküllerde artış ve insülinin sirkülasyonundan çekilmesinde azalış tespit edilmiştir.¹⁰⁶

Gunton ve arkadaşları kromun kan glukozu, β -hücre fonksiyonu, insülin seviyesi, HbA_{1c}, TG ve kolesterol seviyelerine iyileştirici etki gösterdiği veya etkili olmadığı ile ilgili krom yükleme çalışmalarını özetleyerek; kendi sonuçlarını değerlendirmiş ve krom yüklemesinin glukoz toleransını, insülin duyarlılığını veya lipid profilini iyileştirici etki göstermediğini rapor etmiştir.¹⁰³

Bu çalışmada 24-28 haftalık nondiyabetik gebeler ve GDM'li bireylerde kan glukozu, lipid profilleri literatürdeki bilgilerle uyuşan beklenildiği gibi değişirken, krom seviyeleri her iki grup gebelerde de kontrollere göre yüksek çıkmıştır. Kromun insülin etkisini artırıcı oluşu ile ilgili bilgiler göz önüne alındığında Cr seviyesi en

yüksek GDM grubunun HbA1c ve lipit düzeylerinde anlamlı bir iyileştirici sonuç olması beklenirdi. Böyle bir etkinin tespit edilemeyişi, Gutton ve arkadaşlarının krom yükleme çalışmaları ve daha önceki yapılan GDM'lilerin saç krom seviyesini kontrollerden daha yüksek bulan Aharoni ve arkadaşlarının sonuçlarını destekleyici olmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

GDM ve nondiyabetik gebelerde plazma krom ile karbonhidrat ve lipid metabolitleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Kromun insülin üzerinden bu matabolizmalara literatürde belirtilen iyileştirici etkisi sadece plazma krom seviyesi ile değil doku krom seviyesi ve pre-reseptör ve post-reseptör ve daha farklı parametrelerle ilgili olabilir.

Kromun insülin etkisi üzerindeki rolü ve bu alanda literatürde yer alan sonuçlarının birbirinden farklı ve karşılaştırılabilir olmayışı dikkate alınarak; biyolojik örneklerde krom analizi; örnekleme kullanılan cihaz, test tekniği bakımından ele alınarak standardize edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *American Family Physician*, 2003, 68: 1767-1772.
2. Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1422-1427.
3. Mazze RS, Krogh CL. Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 1992, 67: 995-1002.
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005, 192: 989-997.
5. Fan ZT, Yang HX, Gao XL, Lintu H, Sun WJ. Pregnancy outcome in gestational diabetes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006, 94: 12-18.
6. Moore P, Kolterman O, Weyant J, Olefsky JM. Insulin binding in human pregnancy: comparisons to the postpartum, luteal, and follicular states. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1981, 52: 937-941.
7. Menato G, Bo S, Signorile A. Current management of gestational diabetes mellitus. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 3: 73-91.
8. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2010, 39: 419-446.
9. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*, 1998, 21 Suppl 2: 142-151.

10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346: 393-403.
11. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2741-2751.
12. Balcan Y. Gestasyonel Diyabet Tanısı Konmuş Gebelerde Bakımın HbA1C Düzeylerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi, 2010.
13. Karakurt F, Çarhoğlu A, Kasapoğlu B, İnegöl İ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Ve Tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 2009, 26: 134 – 138.
14. International Diabetes Federation. The mission of the international diabetes federation is to promote diabetes care, prevention and a cure worldwide. 2009, 1: 4-5.
15. Taşpınar B. Pregestasyonel ve gestasyonel diabetes mellitusda takip - tedavi protokollerimiz ve maternal - perinatal sonuçları. Kadın Doğum Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.
16. Taşkın L. *Doğum ve kadın hastalığı hemşireliği* 8 Baskı. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık, 2007: 72–86.
17. Florence MB, Allison BG. *Diabetes and Pregnancy*. 14 Baskı. Boston, 2005: 1035-1047.
18. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26 Suppl 1: S5-20.

19. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004, 103: 526-533.
20. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS, Kaiser Permanente of Colorado GDMSP. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*, 2005, 28: 579-584.
21. Girling CJ, Dornhorst A. Pregnancy and Diabetes Mellitus *Blackwell Science*, 1997, 1: 72.
22. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabetic Medicine*, 2002, 19: 351-359.
23. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizması*. 1 Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 435-452.
24. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes & Metabolism*, 2006, 32: 140-146.
25. Griffin ME, Coffey M, Johnson H. Universal risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Medicine*, 2000, 17: 26-32.
26. Rey E, Hudon L, Michon N. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37: 780-784.

27. KautzkyTiller A, Prager R, Waldhausl W. Pronounced insulin resistance and indigene B-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1717-1723.
28. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. *Diabetes Care*, 1995, 18: 1029-1033.
29. Barbour LA, M.cCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedmen E. Cellular mechansims for insulin resistance in normal pregnancy mel gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30: 5112-5119.
30. Catalano PM, Hulson L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1999, 180: 903- 916.
31. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology*, 1988, 67: 341 -348.
32. Damm P, Handber A, Kiihl C, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 1993, 82: 251-260.
33. Dereure FG, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and the cost. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 71 1242-1285.
34. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated with gestational diabetes. *Diabetologia*, 1996, 39: 976-983.

35. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes*, 1997, 46: 607-614.
36. Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith R. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-I tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *Journal Clinical Invest*, 1993, 91: 2020-2030.
37. Handwerger S, Frcemark M. The roles of placental growth and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000, 13: 343-356.
38. Kawai M, Kishi K. Adaptation of pancreatic betacells during the last third of pregnancy: regulation of beta cell function and proliferation and proliferation by lactogenic hormones in rats *Journal Endocrinol*, 1999, 41: 9-25.
39. Highman TJ, Friedman E, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Journal Obstet Gynecol*, 1999, 178: 1010-1015.
40. Barbour LA, McCurdiy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30: 112-121.
41. Buntle NF, Hopkinson JM, Metha N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Journal Clinical Nutrient*, 1999, 69: 299-307.
42. Cianni GD, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2003, 9: 259-270.

43. Bükülmez O, Durukan T, Kişnişçi HA, Göksin E. *Gestasyonel diabet-Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1 Baskı. Ankara, Güneş kitabevi, 1996: 378-383.
44. Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy: have all the problems been solved? *American Journal of Medicine*, 1981, 70: 613-621.
45. Wilson JD, Poster DW. *Diabetes in Williams Textbook of Endocrinology*. 8 Baskı. WB Saunders Company, 1992: 993-1005.
46. Hollingsworth AK. Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clinics in Perinatology*, 1983, 10.
47. Bowers NA, Curran CA, Freda MC, Krening CF, Poole JH, Slocum J, Sosa MEB. *High Risk Pregnancy*. 3 Baskı. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008: 189-206.
48. Ladewig PAW, London ML, Davidson MR. *Pregnancy At Risk: Pregestational Problems, Contemporary Maternal-Newborn Nursing Care*. 6 Baskı. Pearson Prentice Hall, New Jersey, 2006: 299-308.
49. Murray SS, McKinney ES. Concurrent Disorders During Pregnancy Foundations of Maternal Newborn Nursing. *Saunders Elsevier*, 2006: 660-672.
50. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998, 21 Suppl 2: B79-84.
51. Avery MD. Diabetes in pregnancy: the midwifery role in management. *J Midwifery Womens Health*, 2000, 45: 472-480.
52. Olds SB, London ML, Ladewig PAW, Davidson MR. *Maternal-Newborn Nursing & Women's Health Care*. 7 Baskı. Pearson Prentice Hall, New Jersey, 2004: 256-265.

53. Çoban A. *Gebelik ve Diyabet*. Baskı. Bedray Basım Yayıncılık, İstanbul, 2008: 549-553.
54. Taşkın L. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Baskı. Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2003: 182-189.
55. Uluşahin N. *Diabetik Anne Bebeği*. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: 384-390.
56. Kukulcu K. *Yüksek Riskli Gebelik ve Doğum El Kitabı*. Baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002: 218-275.
57. Aşıcı M. Gestasyonel Diabetes Mellitus"lu Hastaların Tedavisinde Glyburide (=Glibenclamide) Kullanılması ve Sonuçların İnsülinle Tedavi Edilen Hastaların Sonuçları İle Karşılaştırılması. Kadın Doğum Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, 2005.
58. Akalın NS. *Gebelik ve Diabet*. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: 373-377.
59. Beckmann CBB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP. *Common Medical Problems in Pregnancy, Obstetrics and Gynecology*. Baskı. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010: 151-164.
60. Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, 34: 481-493.
61. Özeren S. *Gestasyonel Diyabet ve Diyabetes Mellitus*. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2007: 317-330.
62. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise, and body composition. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2000, 40: 291-308.
63. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*. 1 Baskı. Oxford University Press, New York, 1990.

64. Gürson CT. The Metabolic significance of dietary chromium. *Advances in Food and Nutrition Research*, 1977, 1: 23.
65. Gürson C. Beslenme krom. *İstanbul Üniversitesi Dergisi*, 1977, 40: 685-705.
66. Hopkins LL. Distribution in the rat of physiological amounts of injected Cr-51(3) with time. *The American journal of physiology*, 1965, 209: 731-736.
67. Kroliczewska B, Zawadzki W, Dobrzanski Z, Kaczmarek-Oliwa A. Changes in selected serum parameters of broiler chicken fed supplemental chromium. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 2004, 88: 393-400.
68. Vincent JB. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) Department of Chemistry*. 2 Baskı. USA, The University of Alabama Tuscaloosa, 2007: 1-275.
69. Toepfer EW. Separation from yeast of chromium containing material possessing glucose tolerance factor (GTF) activity. *Federation Proceedings*, 1974, 33: 659-662.
70. Mertz W, Sadler PJ. The practical importance of trace elements. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological*, 1981, 294: 9-18.
71. Anderson RA. Trace elements in human and animal nutrition. *Orlando Academic Press*, 1987, 1,5 th Ed: 225-244.
72. Butron JI. Supplemental chromium: its beneficial to the bovine immune system. *Animal Feed Science and Technology*, 1995, 53: 117-133.
73. Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium binding substance. *The Journal of the American College of Nutrition*, 1999, 1: 6-12.
74. Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *The Journal of the American College of Nutrition*, 1997, 16: 404-410.

75. Institute of Medicine of the National Academies, National Research Council
Dietary Reference Intakes for vitamin A, Arsenic, Boron, Chromium, Copper,
Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.
A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittee on Upper Reference
Levels of Nutrients and of Interpretations and Uses of Dietary Reference
Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary
Reference Intakes., 2002, Washington.
76. Mertz W, Toepfer EW, Roginski EE, Polansky MM. Present knowledge of the
role of chromium. *Federation Proceedings*, 1974, 33: 2275-2280.
77. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency
after long-term total parenteral nutrition. *Digestive Diseases and Sciences*,
1986, 31: 661-665.
78. Randal JA, Gibson RS. Serum and urine chromium as indices of chromium
status in tannery workers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine*, 1987, 185: 16-23.
79. Johansen M, Overgard E, Toft A. Severe chronic inflammation of the mucous
membranes in the eyes and upper respiratory tract due to work related
exposure to hexavalent chromium. *Journal Laryngol*, 1994, 108: 591- 592.
80. Anderson RA. Chromium, glucose tolerance, diabetes and lipid metabolism.
Journal Advancement Medicine, 1995, 8: 37-50.
81. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effect of chromium-rich yeast on
glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes*, 1980, 29: 919-
925.

82. Wang MM, Fox EA, Stoecker BJ, Menendcz CE, Chan SB. Serum cholesterol of adults supplemented with brewer's yeast or chromium chloride. *Nutrition Research*, 1989, 9: 989-998.
83. Riales R, Albrink MJ. Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high-density lipoprotein of adult men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1981, 34: 2670-2678.
84. Mertz W. Chromium in human nutrition. *Journal of Nutrition*, 1993, 123: 626-633.
85. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhathena SJ, Canary JJ. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism*, 1987, 36: 351-355.
86. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1997, 46: 1786-1791.
87. Hellerstein MK. Is chromium supplementation effective in managing type II diabetes? *Nutr Rev*, 1998, 56: 302-308.
88. Anderson RA. Chromium, glucose tolerance, and diabetes. *Biol Trace Elem Res*, 1992, 32: 19-24.
89. Campbell WW, Beard JL, Joseph LJ, Davey SL, Evans WJ. Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 66: 944-953.
90. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Chromium. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron,

manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *National Academy Press* 2001, 197-223.

91. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*, 1991, 40: 831-837.
92. Bilginturan N. Tip I diyabet Etyopatogenezi, III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 1998, Adana-Türkiye 24-32.
93. Czok R, Barthelmai W. Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1962, 40: 585-589.
94. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 2 Baskı. 1991.
95. Pisani T, Gebiski CP, Leary ET, Warnick GR, Ollington JF. Accurate direct determination of low-density lipoprotein cholesterol using an immunoseparation reagent and enzymatic cholesterol assay. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 1995, 119: 1127-1135.
96. Rifai N, Warnick GR, McNamara JR, Belcher JD, Grinstead GF, Frantz ID, Jr. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. *Clinical Chemistry*, 1992, 38: 150-160.
97. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyauchi K. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clinical Chemistry*, 1995, 41: 717-723.
98. Je S. AACC Meeting Abstract 34. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 1993, 39: 1127.
99. Goodwin JF, Murphy B, Guillemette M. Direct measurement of serum iron and binding capacity. *Clinical Chemistry*, 1966, 12: 47-57.

- 100.Kılıç D. Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda kan Cr düzeylerinin karşılaştırılması. Biyokimya ve Tıbbi Biyokimya Bölümü. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
- 101.Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21 Baskı. Philadelphia, Saunders Company, 2000.
- 102.Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical Obstet Gynecology*, 2007, 50: 938-948.
- 103.J E Gunton, G Hams, Hitchman R, McElduff A, . Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, 73: 99-104.
- 104.Aharoni A, Tesler B, Paltieli Y, Tal J, Dori Z, Sharf M. Hair chromium content of women with gestational diabetes compared with nondiabetic pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1992, 55: 104-107.
- 105.Glinsmann WH, Mertz W. Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. *Metabolism*, 1966, 15: 510-520.
- 106.Wang ZQ, Yu Y, Zhang X, Komoroski J. Chromium-insulin reduces insulin clearance and enhances insulin signaling by suppressing hepatic insulin-degrading enzyme and proteasome protein expression in KKAy mice. *Frontiers in endocrinology*, 2014, 5: 1-6.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: Adem KESKİN Doğum tarihi: 07.04.1978 Doğum yeri: Erzurum Medeni hali: Evli, 2 çocuk Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0535 372 11 43 Faks: E-mail: ademkeskin78@gmail.com</p>
Eğitim
<p>Lise: İmam Hatip Lisesi (2002) Lisans: Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi (2001-2005) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı (2011-)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce: Orta derecede</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK KURULU ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/62
Konu : Etik Kurul Kararı

03.05.2013

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi: 26.04.2013 tarih ve 68 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.05.2013 tarih ve 4. nolu toplantısında, Yüksek Lisans Öğrencisi Adem KESKİN tarafından hazırlanan "Erzurumdaki Nondiyabetik ve Gestasyonel Diyabetik Gebelerin Glukoz, Lipid , Demir(Fe) ve Krom (Cr) seviyelerinin Sağlıklı Gruplara göre Değişimlerinin İncelenmesi" isimli bilimsel tez çalışması protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna, mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı