



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETİ OLAN GEBELERDE 24-26 GEBELİK HAFTASI İLE 36-38
GEBELİK HAFTALARINDAKİ KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KAĞITCI

Rize, 2014



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETİ OLAN GEBELERDE 24-26 GEBELİK HAFTASI İLE 36-38
GEBELİK HAFTALARINDAKİ KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet KAĞITCI
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gülşah BALIK**

Rize, 2014

TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapmış olduğum uzmanlık eğitimimde bize uygun ve verimli bir çalışma ortamı hazırlayan ve eğitime her türlü katkıyı sağlayan klinik şefim sayın Prof. Dr. Emine Seda Güvendağ Güven'e,

Asistanlık hayatım boyunca cerrahi, klinik ve akademik gelişimime katkı sağlayan ve bu tezin planlanması ve sunumunda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Yard. Doç. Dr. Gülşah Balık'a,

Eğitimim boyunca yardımları ve emekleriyle gelişimime büyük katkı sağlayan hocalarım sayın Doç. Dr. Figen Kır Şahin, Doç.Dr. Işık Üstüner, Yard. Doç. Dr. Ülkü Mete Ural, Yard. Doç. Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin ve Yard. Doç. Dr. Şenol Şentürk'e,

Asistanlığı birlikte yaşadığımız ve her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan asistan arkadaşım sayın Dr. Osman Doğan'a, geçen onca yılda en az benim kadar yorulan ve emek veren saygıdeğer eşim Ülgen Hanım'a, küçücük yaşlarına rağmen yanlarında olamamamı olgunlukla karşılayan ve hayatıma neşe kaynağı olan çocuklarım Ayşe Nazlı, Sena Nur ve Mustafa Onur'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür	
iii	
Özet	v
İngilizce Özet	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iii
Tablolar dizini	iii
Şekiller dizini	iii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tip1 D.M	4
2.1.2. Tip 2 D.M	5
2.1.3. Pankreatik B Hücrelerinin Genetik Defekti	5
2.1.4. İnsulin Aktivitesindeki Genetik Bozukluklar	6
2.1.5. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	6
2.1.6. Endokrin Sistem Hastalıkları	6
2.1.7. İlaç Ve Kimyasal Maddeler	7
2.1.8. Enfeksiyonlar	7
2.1.9. İmmun Sistem Aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Formları	7
2.1.10. Diyabetle Bazen Birliktelik Gösteren Diğer Genetik Sendromlar	7
2.2. D.M. ve Kardiovasküler hastalıklar	9
2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	10
2.3.1 GDM etyolojisinde rol oynayan metabolik faktörler	11
2.3.2 GDM tanı ve taramasında kullanılan kriterler	12

2.3.3 GDM hastalarının yönetimi	13
2.4. Karotis intima media kalınlığı (KİMK)	18
3. Hastalar ve Yöntem	22
3.1. Çalışma Grubu	22
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. Bulgular	24
5. Tartışma	31
6. Sonuç	36
7. Kaynaklar	37
8. Ekler	45

ÖZET

Amaç: Diyabet mellitus ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıklar açısından bilinen bir risk faktörüdür ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) subklinik aterosklerozun bir belirticidir. Bu çalışmada prediyabetik bir durum olarak kabul edilen gestasyonel diabetes mellitusu (GDM) olan gebelerde KİMK ölçümünün normal gebelerden farklı olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışma hastanemiz obstetrik kliniğinde 01.07.2012 ve 01.07.2013 tarihleri arasında yapılmıştır. 24-28 gebelik haftalarında ve 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile GDM olarak tanı almış 30 GDM olan gebe ile 30 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların kan HDL, LDL, TG, HbA1C ve CRP düzeyleri bakıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve KİMK ölçüldü. GDM tanısı alan gebelere uygun tedavi düzenlendi. Olgu ve kontrol grubundaki tüm gebelerin KİMK ölçümleri son adet tarihine göre 36-40 gebelik haftalarında ikinci kez tekrarlandı. Olgu ve kontrol gruplarının birbirleriyle ve farklı trimesterdeki KİMK ölçümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: GDM ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ortalaması, gravida, HbA1C, HDL, LDL, TG düzeyleri ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. GDM ve kontrol grubundaki gebelerin ikinci trimester ortalama KİMK ölçümleri sırasıyla 5.516 ± 0.748 mm ve 4.983 ± 0.724 mm olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Mann Whitney U test $p=0.016$). GDM olan gruptaki gebelerin ikinci ve üçüncü trimester KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubundaki gebelerin ikinci ve üçüncü trimester KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: DM olan gebelerin ikinci trimester KİMK sağlıklı gebelerden fazlaydı. Bu durum GDM olan gebelerin ateroskleroza yatkınlıklarının olduğunu göstermektedir. GDM olan gebelerin uygun şekilde tedavi edilmeleri durumunda KİMK artışı önlenir. KİMK ölçümü ve GDM ile ilgili yapılacak daha geniş çaplı araştırmalar neticesinde diyabetik hastalarda ateroskleroza sebep olan mekanizmalar daha iyi anlaşılabilir ve bu hastaların ileriki hayatlarında KVH'a bağlı mortalite ve morbiditeye maruz kalmasını önleyecek yeni stratejiler geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Karotis intima-media kalınlığı, GDM, ateroskleroz

ABSTRACT

Objective: Diabetes mellitus is a known risk factor for cardiovascular disease (CVD) and carotis intima media thickness (CIMT) is marker of subklinik atherosclerosis. In the present study we investigated the differences between patients with gestational diabetes mellitus (GDM) which is considered as a prediabetik status and normal pregnant women on CIMT measurement.

Materials and Methods: This prospective study was conducted in our obstetric clinic between 01.07.2012 and 01.07.2013. Thirty patients with GDM and 30 unaffected pregnant women according to 75 gr OGTT at their 24-28 gestational weeks were included. Blood HDL, LDL, TG, HbA1C and CRP levels, BMI and CIMT of the all participants were measured. Adequate treatment was administrated the patients with GDM. CIMT measurements of the both groups were repeated at 36-40 gestational weeks. A comparison of the measurement was made between two groups and at different trimester.

Findings: No statistically significant differences were observed between two groups on mean age, gravida, HbA1C, HDL, LDL, TG levels and BMI value. The mean CIMT measurements of the participants with and without GDM were 5.516 ± 0.748 mm and 4.983 ± 0.724 mm, respectively. The differences between two groups were statistically significant (Mann Whitney U test $p=0.016$). No statistically significant differences observed between second and third trimesters of the GDM group on CIMT measurements. No statistically significant differences observed between second and third trimesters of the control group on CIMT measurements.

Result: The CIMT measurements of the patients with GDM are higher than unaffected pregnant women. These findings show that patients with GDM have predisposition for atherosclerosis. An adequate treatment of the GDM may avoid the increase of CIMT. Further large studies on CIMT and GDM can help us to understand the underlying mechanism of atherosclerosis due to diabetes and preventive strategies to reduce cardiovascular morbidity and mortality may be helpful for these patients.

Keywords: carotis intima media thickness, GDM, atherosclerosis

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
KİMK	: Carotis İntima Media Thickness
USG	: Ultrasonografi
TVUSG	: Transvaginal ultrasonografi
KVH	: Kardio vasküler hastalık
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MI	: Myokard infarktüsü
ADA	: American Diabetes Association
ADIPS:	: Australasian in Pregnancy Society
CDA	: Canadian Diabetes Association
WHO	: World Health Organisation
DIPSI	: Diabetes in Pregnancy Study Group in India
IADPSG	: International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group
HbA1C	: Hemoglobin A 1C
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
TG	: Trigliserid

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. DM etiyojik sınıflaması	8
Tablo 2. GDM tanısında kullanılan çeşitli kriterler	13
Tablo 3. GDM tanısında DİPSI kriterleri	13
Tablo 4. GDM hastalarında hedeflenen kan glukoz düzeyleri	14
Tablo 5. Gebelikte Önerilen ve Sakıncalı Bulunan Egzersiz Tipleri	15
Tablo 6. Çalışma grubuna ait demografik veriler	27
Tablo 7. İki grubun ilk ve ikinci kontrollerinde tespit edilen KİMİK ortalamalarının karşılaştırılması	29
Tablo 8. Çalışmaya alınan katılımcıların bazı biyokimyasal parametrelerinin Karşılaştırılması	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.KİMK ölçümüne ait örnek	20
Şekil 2.KİMK ölçümüne ait örnek	21
Şekil 3.Kontrol ve hasta grubunun yaş ortalamasının karşılaştırılması	24
Şekil 4. Kontrol ve hasta grubunun çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalamasının karşılaştırılması	25
Şekil 5. İki grubun ikinci kontrollerindeki gebelik haftalarının ortalaması karşılaştırılması	26
Şekil 6. İki grubun VKİ ortalaması karşılaştırılması	27
Şekil 7. İki grubun ilk başvuruda tespit edilen KİMK ortalamalarının karşılaştırılması	28
Şekil 8.İki grubun ikinci kontrollerindeki KİMK ortalaması karşılaştırılması	28

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak farklı klinik durumlarla karşımıza çıkar (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) DM prevalansı ortalama %8.2 olarak tahmin edilmektedir(2). Ancak, DM ile ilişkili komplikasyonlar sebebiyle, bu hastalık ABD de sağlığa yapılan harcamaların %14'ünden sorumludur. Üstelik bu komplikasyonların en az yarısı miyokard enfarktüsü(MI), inme, son dönem böbrek hastalığı, retinopati ve ayak ülserleri gibi damarsal patolojilerden kaynaklanır(3).DM kaynaklı morbidite hem makrovasküler(ateroskleroz) ve hem de mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) hastalıklara bağlı olarak gelişmektedir. Bu hastalıkların başlangıçları sinsi olduğundan tanı genelde gecikir. Bunun bir sonucu olarak DM tanısı konulduğunda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ortaya çıkmış olabilir. Bu sebeple DM nin erken tanısı bu tür sinsi ve tehlikeli hastalıkların oluşmasının engellenmesi veya en azından geciktirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya tanısı konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (4).Glukoz intoleransının derecesi yani diyetle veya insülinle tedavi edilmesi tanıyı etkilemez. Gebelikteki sık görülen medikal bozukluklardan biridir. DM prevalansı %2 ile %10 arasında bildirmektedir (9).GDM prevalansı kullanılan tarama yöntemine ve tarama yapılan bölgeye göre çeşitlilik gösterir. Ancak son zamanlarda GDM prevalansında bir artma söz konusudur(10). Artan prevalansdan sorumlu olması muhtemel etmenler; popülasyonun yaşlanması, kentleşme eğilimi ve tüm dünyada artan obezitedir (10). GDM prevalansındaki bu artış ve ciddi maternal / fetal komplikasyon riski bu hastalığın tanı ve tedavisinin önemini gözler önüne sermektedir.

Gebelikte ortaya çıkan DM çeşitli fetal ve maternal riskleri de beraberinde getirir. Ciddi morbidite ve mortalite riskini de içeren perinatal komplikasyonlar GDM ile ilişkili

bulunmuştur (5,6,7). GDM tespit edilen hastalar daha sonraki yıllarda tip 2 DM gelişmesi açısından da risk altındadırlar(8).

Tip 2 diyabeti olan hastaların ölüm sebeplerinin arasında % 70 oranında kardiovasküler hastalıkların rol oynadığı düşünüldüğünde diyabetik hastalarda kardiovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisinin önemi daha net anlaşılabilir (14-15). Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, aterosklerozis tanısında gittikçe daha sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, kolay uygulanabilir ve gelecekteki kardiovasküler hastalıkları öngörmeye etkilidir. KİMK artışı kardiovasküler risklerle ilişkilidir (11-12-13).Tip 1 DM olan hastalarda KİM normal popülasyondan daha fazladır (16). Tip 1 DM olan 1229 hastayı içeren bir çalışma yoğun bir tedavi alan bu hastaların KİMK düzeylerinin azaldığını göstermiştir (16). Bu çalışma DM ve KİMK arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir.

GDM diabetojenik hormonların etkisiyle özellikle 2. trimesterde ortaya çıktığından, eğer KİMK kronik hiperglisemiye bağlı olarak artıyor ise teorik olarak bu haftalarda ölçülen KİMK değerlerinin GDM olan ve olmayan grupta farklı olmaması gerekir. Yine teorik olarak kronik hiperglisemiye maruz kalan hastaların KİMK değerlerinin ilerleyen gebelik haftalarında daha da artması beklenebilir. Ancak eğer KİMK gebelikten önceki ateroskleroza veya diabetes olan genetik veya metabolik yatkınlığa bağlı olarak artmışsa bu durumda yine teorik olarak GDM olan hastaların KİMK değerleri gebeliğin herhangi bir zamanında GDM olmayan hastalardan daha yüksek bulunmalıdır. Bu çalışmayla GDM olan hastalardaki KİMK artışının genetik veya metabolik yatkınlığa mı bağlı olduğu yoksa kronik hiperglisemi sonucu mu ortaya çıktığı sorusuna yanıt aramaya çalıştık Bu amaçla ilk kez GDM tanısı alan ve bilinen herhangi bir kardiovasküler risk faktörü olmayan gebelerin 2. ve 3. trimester KİMK değişimleri araştırıldı ve diyabeti olmayan gebelerle karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

DM insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisinde meydana gelen bozukluk sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Hastalık tüm dünyada gittikçe artan oranlarda tespit edilmekte ve global bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır (17). Koroner kalp hastalıkları kadar halk sağlığına tehdit oluşturan DM beklenen yaşam süresini kısaltır ve hayat kalitesini azaltır. Kronik hipergliseminin uzun dönem etkileri sonucunda göz, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarında fonksiyon bozukluğu, hasarlanma veya yetmezlik gelişebilir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), görme kaybı, kronik böbrek yetmezliği ve ekstremitte amputasyonu gibi ciddi morbiditelere yol açar(18-19-20-21-22).

Çeşitli patolojik süreçler DM gelişmesine katkıda bulunurlar. Pankreatik B hücrelerinin oto immün tahribinden, insülinin etkisine periferal dokuların direncine kadar geniş bir patofizyolojik süreç DM gelişmesi ile sonuçlanır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında izlenen anormalliklerin temelinde, insülinin hedef dokularda yetersiz etkisi yatar. İnsülinin yetersiz etkisi sonucunda uygunsuz insülin salınımı ve/veya dokularda insülin etkisine yanıt veren kompleks yolakların bir veya daha fazla noktasında kısıtlı yanıt ortaya çıkar. Genellikle insülin salınımında yetersizlik ve insülin etkisine periferal direnç birlikte görülür. Hangi patofizyolojik sebebin hipergliseminin nedeni olduğunu tespit etmek çoğu zaman mümkün olmaz.

DM pek çok metabolik bozukluk ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu metabolik bozukluklar şu şekilde özetlenebilir.

2.1.1 TİP1 DM

2.1.1.1 İmmun sistem aracılı tip 1 DM: Tip 1 diyabet pankreatik β hücrelerinin hücre bağımlı otoimmün yıkımı sonucu gelişen kesin bir insülin yetmezliği tablosu sonucu oluşur. Tüm DM tipleri arasında %5-10 oranında görülür (19). Literatürde Juvenil başlangıçlı diyabet, insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet gibi isimlerle anılır. Risk faktörleri oto immün, çevresel etkenler ve genetik yatkınlık olarak sınıflandırılır. Otoimmün pankreatik B hücre yıkımının serum belirteçleri; pankreatik ada hücresi oto antikorları, insülin oto antikoru, GAD65 oto antikoru, Tirozin fosfataz oto antikoru IA-2 ve IA-2B' dir. Tip1 DM HLA allelleri ile sıkı şekilde ilişkilidir (23).

Tip1 DM pankreatik β hücrelerinin yıkım hızı büyük değişkenlik gösterir. Özellikle çocuklarda yıkım çok hızlı olurken genelde erişkin başlangıçlı olanlarda bu yıkım daha yavaştır. Çocukluk çağında görülen Tip1 DM vakalarında bazen ilk bulgu diyabetik ketoasidoz koması olabilir. Erişkin hastalarda ise β hücrelerinin devam eden aktivitesi hastayı yıllarca ketoasidozdan korumaya yeter. İmmun aracılı diyabet genelde çocukluk çağında görülse de hayatın her döneminde hatta 8. veya 9. dekatta dahi ortaya çıkabilir (23). Bu hastalarda genelde obezite yoktur. Graves' hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak sprue, otoimmün hepatit, myasthenia gravis ve pernisyöz anemi gibi oto immün hastalıklar tip1 DM olan hastalarda daha sık görülür.

2.1.1.2 İdiopatik tip1 DM: Tip 1 diyabetin bazı formlarının bilinen bir etiolojisi yoktur. Oto immuniteye ait herhangi bir kanıtı bulunamayan kalıcı bir insülin düşüklüğü ve ketoasidoza yatkınlık tespit edilen hastalarda idiyopatik tip1 DM düşünülür. Bu grup tüm diyabetik hasta grubunun çok küçük bir kısmını oluşturur. Güçlü bir kalıtsal yatkınlık söz konusudur ancak HLA genleriyle ilişkili değildir (23).

2.1.2 TİP2 DM

Diyabetin bu formu vakaların %90-95 ini oluşturur(19).İnsüline bağımlı olmayan DM, tip-2-diabet, erişkin başlangıçlı diyabet gibi isimlerle de anılır. Bu hastalarda insulün eksikliği görecelidir ve periferik dokularda insulün aktivitesine yetersiz yanıt söz konusudur. Bu hastalar yaşamlarını devam ettirebilmek için insüline mutlak bir ihtiyaç duymazlar. Spesifik etiyolojik faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Tip-2 diyabeti olan hastaların çoğunluğu obezdir ve obezitenin kendisi çeşitli derecelerde insulün direncine sebep olur. Obez olmayan bu gruptaki hastaların ise vücut yağ dağılımları karın çevresine yoğunlaşmış olarak tespit edilir. Ketoasidoz nadiren görülür ve genelde enfeksiyon gibi başka bir hastalığın oluşturduğu stres sonrası ortaya çıkar. Diyabetin bu formu yıllarca tanı almadan devam eder. Bir çalışmada tip-2- DM için taranan ve tanı konan hastaların % 40'ının hastalıklarının farkında olmadıklarını göstermiştir(24). Hastalıklarının farkında olsunlar veya olmasınlar bu kişiler diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi açısından risk altındadırlar. İnsulün direnci kilo verme ve anti diyabetik ajanlarla azaltılabilse de nadiren normale gelir. Diyabetin bu formunun oluşmasında rol oynayan risk faktörleri ileri yaş, obezite, sedanter yaşam olarak sayılabilir. GDM olan hastalarda, hipertansiyon (HT) veya dislipidemi olanlarda ve bazı etnik gruplarda risk artar.

2.1.3PANKREATİKβ HÜCRELERİNİN GENETİK DEFEKTİ

Diyabetin çeşitli formları β hücre fonksiyonundaki monogenetik defektlerle ilişkilidir. Bu formlar genelde genç yaşta (25 yaşından önce) başlar. İnsulün aktivitesinde bozukluk yoktur veya minimaldir ancak bozulmuş insulün sekresyonuyla karakterizedir. Otozomal dominant kalıtlıdır ve en yaygın olarak 12. kromozomun mutasyonları tespit edilir. Defektif

glukokinaz molekülünün üretilmesiyle sonuçlanan 7. kromozomda bulunan glukokinaz geninin mutasyonları da ikinci en sık sebep olarak tespit edilir. HNF-4 α , HNF-1 β , insulin promotor faktor (IPF)-1 ve NeuroD1 moleküllerindeki bozukluklar diğer transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve diyabet gelişiminde rol oynayan diğer moleküller arasında sayılabilir. Mitokondrial DNA'nın nokta mutasyonları da diyabet gelişimi ile ilişkilidir. Proinsulinin insüline çevrilmesinde defekt tespit edilen birkaç ailesel vakada bildirilmiştir(25).

2.1.4 İNSULİN AKTİVİTESİNDEKİ GENETİKBOZUKLUKLAR

Bazı nadir olgularda insulin reseptörlerindeki mutasyonlar hiperinsulinemiyle sonuçlanabilir. Bu hastaların bazılarında akantozis nigrikans tespit edilmiştir. Kadın hastalarda virilizasyon ve genişlemiş kistik overler izlenir. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromları insulin reseptör mutasyonu sonucu gelişen reseptör fonksiyonu bozukluğu ve ciddi insulin rezistansı ile karakterize pediatrik sendromlardır.

2.1.5 EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreasta yaygın harabiyete yol açan her türlü süreç diyabet gelişimine yol açabilir. Pankreatit, travma, enfeksiyonlar, pankreatektomi ve pankreas karsinomu diabetes yol açabilecek sebepler arasında sayılabilir. Eğer yeteri kadar geniş şekilde pankreas tutulumu yaparlarsa kistik fibrozis ve hemakromatozis de β hücre harabiyeti sonucu bozulmuş insulin sekresyonunun sebebi olabilirler. Fibrokalkuloz pankreatopati bu sebeplerin arasındadır (26).

2.1.6 ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI

Growth hormon, kortizol, glukagon, epinefrin gibi insulin etkisini nötralize eden hormonların aşırı salgılanması da diabetes yol açabilir. Somatostationoma ve aldesteronoma

da insulin sekresyonunu inhibe ederek diabetes sebep olan faktörler arasında sayılabilir(27). Bu tümörlerin başarılı bir şekilde çıkarılmasından sonra hiperglisemi normale döner.

2.1.7 İLAÇ VE KİMYASAL MADDELER

Pek çok ilaç ve kimyasal madde diabetes yol açar. Bu maddeler insulin direncini artırarak hiperglisemi oluşturur. Vacor (fare zehiri) ve intra venöz pentamidin gibi bazı ajanlar ise pankreatik β hücrelerinde kalıcı hasar oluşturur. Nikotinic asit ve glukokortikoidler gibi bazı ajanlar ise insulin aktivitesini bozarlar. α -interferon kullanılan hastalarda da diyabet geliştiği bildirilmiştir (23).

2.1.8 ENFEKSİYONLAR

Konjenital rubella, coxaciavirus B,CMV, adenovirus ve kabakulak virüsü tip 1 DM ile ilişkili bulunmuştur (28).

2.1.9 İMMUN SİSTEM ARACILI DİABETİN YAYGIN OLMAYAN FORMLARI

Bu kategoride bilinen iki hastalık vardır. Stiff-mansendromu aksial kaslarda sertlikle kendini gösteren santral sinir sisteminin oto immün bir hastalığı olup bu hastaların üçte birinde diyabet gelişir. Anti insulin reseptör antikorları da insulin reseptörlerini bağlayarak diyabet gelişiminde rol oynayabilirler (29)

2.1.10 DİABETLE BAZEN BİRLİKTELİK GÖSTEREN DİĞER GENETİK SENDROMLAR

Pek çok genetik sendrom diyabetle birliktelik gösterir. Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu bu sendromlardan bazılarıdır. Aynı zamanda diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılığında diyabetle ilişkisi gösterilmiştir(29).

DM etyolojisinde rol oynayan bu bozukluklarla ilgili bir sınıflama tablo ' de verilmiştir.

Tablo1: DM etiyojik sınıflaması

1. Tip 1 Diyabet (pankreatik B hücre yıkımı sonucu genelde kesin bir insülin yetmezliği tablosu oluşur.)	İmmün sistem aracılı
	İdiopatik
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin direncine eşlik eden göreceli insülin salınımı yetmezliğine bağlı olabileceği gibi insülin yetersizliğine eşlik eden insülin direncine bağlı olarak da gelişebilir.)	
3. Pankreatik B hücrelerinin genetik defekti	1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
	2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
	3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
	4. Kromozom 13, insülin promotör faktör-1 (IPF-1; MODY4)
	5. Kromozom 17, HNF-1 β (MODY5)
	6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
	7. Mitokondrial DNA
4. İnsülin etkisindeki genetik defektler	1. Tip A insülin direnci
	2. Leprechaunizm
	3. Rabson-Mendenhall sendromu
	4. Lipoatrofik diyabet
5. Ekzokrin pankreasın hastalıkları	1. Pankreatit
	2. Travma/ pankreatektomi
	3. Neoplaziler
	4. Kistik fibrozis
	5. Hemakromatozis
	6. Fibrokalkuloz pankreatopati
6. Endokrin sistem hastalıkları	1. Akromegali
	2. Cushing's sendromu
	3. Glukagonoma
	4. Feokromatozis
	5. Hipertiroidizm
	6. Somatostatinoma
	7. Aldosteronoma
7. İlaç ve kimyasal maddeler	1. Vacor (rodentisit)
	2. Pentamidin
	3. Nikotik asit
	4. Glukokortikoidler
	5. Tiroid hormonu
	6. Diazoxide
	7. β -adrenergik agonistler
	8. Tiazidler
	9. Dilantin
	10. γ -İnterferon
8. Enfeksiyonlar	1. Konjenital Rubella

	2. Sitomegalovirus (CMV)
9. İmmun sistem aracılı diyabetin yaygın olmayan formları	1. "Stiff-man" sendromu
	2. Anti-insulin reseptör antikoru
10. Diabetle bazen birliktelik gösteren diğer genetik sendromlar	1. Down sendromu
	2. Klinefelter sendromu
	3. Turner sendromu
	4. Wolfram sendromu
	5. Friedreich ataxia
	6. Huntington koresi
	7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
	8. Myotonik distrofi
	9. Porfiria
	10. Prader-Willi sendromu
4. Gestasyonel diabetes mellitus	

2.2 DMVE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

DM uzun dönem komplikasyonları arasında görme kaybına yol açabilecek retinopati, böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek nefropati, ayak ülserleri, amputasyon veya Charcot eklemine yol açabilecek periferik nöropati sayılabilir. Diyabetik hastalarda aynı zamanda gastro intestinal, genito üriner ve kardiyovasküler semptomlar ve seksüel disfonksiyona yol açan otonom nöropati de izlenebilir. Bu hastalarda kardiyovasküler, aterosklerotik, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalıklar ile hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları da daha sık izlenir (18).

Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında KVH gelişme riski kadınlarda 2,5 ve erkeklerde 2,4 kat daha fazladır. Aynı zamanda KVH sebebiyle ölüm riskleri de kadın ve erkeklerde sırasıyla 2,2 ve 1,7 kat artmıştır. Diyabetik kadın ve erkeklerin KVH olmadan yaşam beklentileri diyabetik olmayanlara kıyasla sırasıyla 8,4 ve 7,8 yıl daha kısadır(30). Çocukluk ve erken yetişkinlik çağlarında prediyabet veya diyabet tanısı alan kişilerin uzun dönem takiplerinin yapıldığı bir çalışmada bu hastaların ilerleyen yaşlarda obezite, H.T., dislipidemi ve metabolik sendrom gibi KVH için riski artıran metabolik

bozuklukların daha sık izlendiği tespit edilmiştir(31).Bir diğer çalışma da D.M. olan hastaların olmayanlara kıyasla 6 yıl daha erken öldükleri gösterilmiştir(32).

Ne zaman başladığını tespit etmek zor olsa da DM süresi ile KVH gelişimi riski arasında bir ilişki vardır. DM ile geçen her 10 yıllık sürede KVH gelişme riski 1.38 kat ve KVH sebebiyle ölüm riski 1.86 kat artmaktadır(33).

Diyabetik hastalarda KVH varlığı yıllar içinde artıyor gibi görünmektedir. Bir çalışma da Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında 35 yaş ve üstü diyabetik hastaların 4,2 milyonunda olan KVH birlikteliğinin, 2005 yılında %36 lik bir artışla 5,7 milyona yükseldiği tespit edilmiştir(34). Bu çalışma ABD'de DM ve KVH birlikteliği olan hastaların sayısında bir artış olduğu göstermektedir.

Akut koroner sendromu tedavisi alan DM hastalarını içeren randomize klinik çalışmaların subgrup analizinde, diyabetik hastaların akut koroner sendrom sonucunda ölüm risklerini diyabetik olmayanlarla karşılaştırmıştır. Bu analizde myokard enfarktüsü (MI) sebebiyle trombolitik tedavi almış 62036 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların %17,1'inin diyabetik olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada MI sonrası ilk 30 gün içinde ölüm riskinin, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde MI sonrası ilk bir yıl içinde ölüm riski de diyabetik hastalarda daha yüksektir(35).

2.3 GDM

Diyabet, gebelikte oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Değişik nedenlerle insülin eksikliği veya duyarsızlığı sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse GDM denir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2 ile 10 unu komplike eder ve sonraki yıllarda tip 2 DM gelişme riski %35 ile %60 arasındadır (36)

2.3.1 GDM ETYOLOJİSİNDE ROL OYNAYAN METABOLİK FAKTÖRLER

GDM, anne adayının pankreas fonksiyonlarının plasenta tarafından üretilen anti-insulin hormonlarının (östrojen, prolaktin, kortizol, progesteron, insan koryonik somatomammotropin) meydana getirdiği insulin direnciyle başa çıkmada yetersiz kalması sonucu gelişir. Gebelik azalmış insulin duyarlılığı ve artmış insulin ihtiyacını karşılamak için pankreatik beta hücrelerinin miktarında ve fonksiyonlarında meydana gelen artış ile karakterizedir. Pankreasta morfolojik olarak hiperplazi ve hipertrofi gelişir. Gebeliğin ilk trimesterinde artmış insulin seviyelerine cevap olarak periferik kaslarda glukoz kullanımı ve dokularda glikojen depoları artar. Gebelik ilerledikçe bu cevap fetüsün enerji ihtiyaçlarına karşılamada yetersiz kalır ve insulin direnci gelişir. Bir çalışmada sağlıklı ve obez olmayan gebe kadınların %56 sında insulin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir(37).

Gebelikte insülinin reseptörlerine bağlanmasında anlamlı bir değişiklik yoktur. İnsulin direnci daha çok glukozun reseptörlerden daha sonraki yollarda kullanımıyla ilgilidir. İnsulin direncinin reseptör sonrası kullanımıyla ilişkili mekanizmalar şunlardır (38).

- 1- Tirozin kinaz aktivitesinin bozulması (hücresel substratların fosforilasyonundan sorumludur).
- 2- İnsulin reseptörü substrat-1 ekspresyonunun azalması (hücre içinde fosforile olmuş substratları bağlayan ve yolağın daha alt kısımlarına ileten sitozolik bir protein).
- 3- Yağ dokusunda GLUT4 ekspresyonunun azalması (dokuya glukoz alımını arttıran bir glukoz taşıyıcı protein)
- 4-Normal gebelikte tümör nekrozis faktör alfa ve leptin gibi sitokinler de insulin direncinde rol oynuyor gibi görünmektedir.

Gebeliğin arttırdığı insulin direnci pankreatik beta hücrelerinde aslında var olan fakat bir şekilde kompanse edilen defektlerin ortaya çıkmasına da sebep oluyor olabilir.

2.3.2 GDM TANI VE TARAMASINDA KULLANILAN KRİTERLER

GDM tanı ve taramasında uluslararası olarak kabul edilmiş tek bir yöntem ve kriter maalesef yoktur. Kullanılan çeşitli tanısal kriterler sadece kötü gebelik sonuçlarının öngörülmesinde kullanılmaz. Aynı zamanda gebelikten sonra diyabet gelişme riski veya bozulmuş glukoz toleransı ve gebe olmayan kişilerde diyabet tanısında kullanılan kriterlerde GDM tanısı için kullanılmaktadır.

HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) çalışmasında 24. ve 32. gebelik haftaları arasında yapılan 75 gr OGTT testinde aşikâr diyabet olarak kabul edilen kan glukoz seviyelerinin daha altındaki kan glukoz seviyelerinin de kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Bu çalışma maternal kan glukoz seviyeleri ile kötü obstetrik sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu önemli çalışmanın sonuçlarını klinik uygulamaya sokmak üzere 2008 yılında IADPSG (International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group) konsensus ve öneri toplantısı yapılmıştır. Bu toplantının sonucunda önerilen GDM tanı kriterleri tablo 3’de gösterilmiştir. Bu toplantı sonucunda risk taşıyan grupların taranması önerilmez. Aynı zamanda 50 gr glukoz yükleme testi de önerilmemektedir. Onun yerine daha önceden GDM veya DM tanısı olmayan tüm gebelerin 75 gr OGTT ile 24. ve 28. gebelik haftaları arasında taranması önerilmektedir (40). İlk antenatal vizitte olası bir aşikâr diyabet tanısını atlamamak için tüm gebelere veya yüksek riskli gebelere bir tarama testi uygulanması da bu toplantının önerilerindedir. Tarama amacıyla açlık glukozu, HbA1C seviyesi veya herhangi bir zamandaki kan glukoz seviyesi kullanılabilir. HbA1C>6.5% değeri aşikâr diyabet için tanı koydurucudur. HbA1C seviyesi 5.7%-6.4% arasındaki değerler ise prediyabet olarak kabul edilebilir. GDM tanısında kullanılan tanı kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: GDM tanısında kullanılan çeşitli kriterler

	Test	Glukoz Tolerans test (mg/dl)				Tanı için gereken anormal değer sayısı
		Açlık	1. saat	2. saat	3. saat	
ADA	75 gr	95	180	155	-	2 veya fazlası
	100 gr	95	180	155	-	2 veya fazlası
ADIPS	75 gr	100	-	145	140	1
CDA	75 gr	95	190	160	-	2 veya fazlası=GDM 1 değer= IGT
WHO	75 gr	126	-	200	-	1
DIPSI	75 gr	-	-	140	-	1
IADPSG	75 gr	> 92	>180	>153	-	1

GDM tanısında DIPSI (Diabetes in Pregnancy Study Group in India) tarafından daha basit kriterler önerilmektedir. Buna göre 75 gr OGTT uygulandıktan 2 saat sonraki kan glukoz seviyesi >140 ise GDM ve bu değer 120 ve 140 arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilir. Her iki grubun da takip ve tedavi edilmesi önerilir (Tablo 3).

Tablo 3: GDM tanısında DIPSI kriterleri

75 gr OGTT	Tanı
2. saat \geq 140 mg/dl	GDM
2. saat 120-139 mg/dl	Glukoz intoleransı

2.3.3 GDM HASTALARININ YÖNETİMİ

GDM yönetiminde son yıllarda kayda değer gelişmeler olmuştur. Bu hastalığa 24. Ve 32. haftalar arasında tanı konmasının, diyet düzenlenmesi, kendi kendine glukoz seviyesi ölçümü ve insülin tedavisinin kısa dönem (perinatal) sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (41). Glibenclamide ve metforminin insüline alternatif olarak kullanılması üzerine yapılan çalışmalarda bu iki anti diyabetik ajanın gebelikte kullanılabilirliğini göstermekle birlikte uzun dönem sonuçlarını gösteren çalışmalar henüz yoktur (41).

2.3.3.1 GDM Hastalarında Yönetim Hedefleri

GDM hastalarında hedeflenen kan glukoz düzeyleri açlık <96, 1. saat <140 ve 2. saat <120 olarak önerilir (42). Ancak gebelik sonuçları ve maternal glisemi düzeyleri arasındaki sıkı ilişkileri gösteren çalışmalar ışığında daha düşük kan glukoz düzeylerinin hedeflenebileceği düşünülmektedir. Halen GDM hastalarının sıkı ve daha az sıkı tedavi

yöntemleriyle izlenmesinin bebeklerin uzun dönem takipleri sonrasındaki etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (43). Çeşitli kuruluşların GDM hastaları için önerdiği hedef kan glukoz seviyeleri tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: GDM hastalarında hedeflenen kan glukoz düzeyleri

	Açlık	Post-prandial 1. saat	Post-prandial 2. saat
ADA	105	155	130
ADIPS	100	145	125
CDA	95	140	120
5. International workshop conference on GDM	96	140	120

2.3.3.2 Maternal ve Fetal Riskler

Glukoz anneden fetüsü serbestçe geçerken maternal insulin geçemez. Bu sebeple tedavi edilmemiş maternal hiperglisemi fetüsü normalden yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakır. Bu durum fetüsü kendi insülinini üretmeye zorlar. Ne yazık ki fetüsün aşırı insulin üretimi makrozomi ile sonuçlanır. Makrozomi artmış yağ depolanmasına bağlı olabileceği gibi insülinin direk büyüme etkisi sebebiyle de olabilir. Ortalama maternal kan glukoz seviyesi ve fetal kandaki insulin seviyesi yenidoğanın doğum kilosuyla direk olarak ilişkilidir. DM ile komplike olmuş gebelerin gebelik öncesi vücut kitle endeksleri ve üçüncü trimesterdeki kan glukoz seviyeleri yenidoğanın doğum kilosu üzerine bağımsız risk faktörleridir. Fetal hayattaki fetal programlanma yenidoğanın ileri hayatında obezite ve obezite ile ilişkili komplikasyonlarla karşılaşma riskini artırmaktadır(44).

2.3.3.3 Diyet ve Egzersiz

GDM hastaların başlangıç tedavisi diyet ve egzersizdir. Genelde 1900-2400 kcal/günlük bir diyet ve %35- %40 arasında karbonhidrat alımı önerilmelidir. Kompleks ve yüksek lif içeren karbonhidratlar seçilmelidir. Diyet tedavisi farmakolojik tedaviyi geciktirir. Düşük glisemik diyetler insulin başlama zamanını ve kullanılacak insülinin dozunu azaltır (45).

Eğer annenin başka bir medikal sorunu sebebiyle egzersiz yapması sakıncalı değilse, egzersiz glisemik kontrolü iyileştirebilir. GDM hastalarının eğer mümkünse haftada en az 3 kez 2-3 kilometre yürümesi önerilir. Gebelikte önerilen ve sakıncalı bulunan egzersiz tipleri tablo 5’da gösterilmiştir.

Tablo 5: Gebelikte Önerilen ve Sakıncalı Bulunan Egzersiz Tipleri

Önerilen Egzersizler	Önerilmeyen Egzersizler
Yürüyüş Hafif Koşu Aerobik Yüzme Dans Bisiklete Binme Egzersizin Yoğunluğu	Kayak At binme Buz hokeyi Basketbol Futbol Tüple Dalma
Kalp atımını %60-90 arası artıracak Solunum Hızını %50-85 arası artıracak	
Sıklık ve Süre	
Günde 30 dakika	

2.3.3.4 Farmakolojik Tedavi

Diyet ve egzersiz tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi başlanır. Gebelikte güvenli olması, plasentadan geçmemesi ve uzun süredir güvenle kullanılıyor olması sebebiyle farmakolojik tedavide insülin sıklıkla kullanılmaktadır. Hastaların çoğu poliklinik takibiyle ayaktan tedavi edilebilir. Hastalara uygulanacak insülinin başlangıç dozu hastanın ağırlığına göre hesaplanır. İlk trimesterde 0,7 U/ kg/gün, ikinci trimesterde 0,8 U/kg/gün ve üçüncü trimesterde ise 1,0 U/kg/gün dozunda başlanır. Ancak hastaların GDM ciddiyetleri ve insülin ihtiyaçları farklı olduğundan hastanın evinde hipoglisemik atak geçirmesini engellemek için başlangıçta 0,7 U/kg/gün dozunda başlanması akılcı bir yaklaşımdır(46). Kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili çeşitli insülin tiplerinin GDM tedavisinde hangi dozlarda kullanılacağıyla ilgili konsensüs yoktur.

Oral antidiabetik ajanlar GDM tedavisinde, bu ajanların transplasental geçişleri ve teratojenite riskleri hakkında yeterli bilgi olmaması sebebiyle uzun süre kullanılmamıştır.

Ancak 2000 yılında yapılan küçük bir çalışma GDM hastalarında glyburide kullanımının etkili olduğu göstermiştir(47). Glyburide günde 2.5 mg dozda başlanır ve haftalık artışlarla maksimum 10 mg doza kadar yükseltilir. Glyburide ile tedavi edilen hastaların insülinle tedavi edilen gruba kıyasla daha az preeklampsi riski taşıdıkları ve benzer obstetrik sonuçları olduğu tespit edilmiştir. Glyburide plasentayı geçmez ve anneden fetüse aktif transportla taşınır. Ancak bu tedaviyi alan hastaların % 19'unda tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Glyburide ile hedef glukoz seviyelerine ulaşılmayan hastalar; erken gebelikte tanı alan hastalar, yaşlı hastalar, yüksek paritesi olanlar, yüksek açlık glukozu seviyesi olanlar ve beta hücre fonksiyonları kötü olan hastalardan oluşmaktadır (48). Glyburide tedavisi açlık kan glukozu 140 mg/ dl'nin üzerinde olan hastalarda uygun değildir ve 120 ve 139 mg/dl arasında olanlarda da ideal kontrolü sağlayamayabilir.

Metformin GDM tedavisinde kullanılan bir diğer oral antidiabetik ajandır. Gebeler nadir olmayarak infertilite, polikistik over sendromu tedavisi veya metabolik sendrom sebebiyle metformin tedavisi alırken gebe kalırlar ve hekime başvururlar. GDM tedavisinde metformin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda bu hastaların %34.7'sinin herhangi bir zamanda insülin tedavisine ihtiyaç duyduğunu ve metformin ile hedef glukoz seviyelerine ulaşmada başarısızlık riskinin glyburide den daha fazla olduğunu göstermiştir (49).

Akarboz da GDM tedavisinde kullanılabilir bir ajan olmakta birlikte ciddi gastrointestinal yan etkileri sebebiyle kullanımı oldukça sınırlıdır.

2.3.3.5 Antenatal, Intrapartum ve Postpartum Yönetim

GDM tanısı alan hastalar başka bir risk faktörü yoksa 1 veya 2 haftada bir görülmelidir. Genel olarak diyetle regüle GDM olan ve makrozomik fetüsü olmayan gebeler 40. gebelik haftasına kadar takip edilebilir. Farmakolojik tedavialan, makrozomik veya gelişme geriliği olan fetüs veya diğer gebelik ile ilişkili komplikasyonları olan gebelerin takibi daha sıkı olmalıdır. Kan basıncı ve idrarda proteinüri takibi bu gebelerde preeklampsi

takibi açısından sıklıkla takip edilmelidir. 40. gebelik haftasından önce GDM hastalarının doğum yaptırılması destekleyen yeterli kanıt yoktur. Ancak bazı araştırmacılar GDM hastalarının 40 haftadan sonra doğum yapmaları durumunda omuz distozisi riskinin yükseldiğini iddia etmektedirler (38). Doğum indüksiyonunun 39. gebelik haftasında yapılması durumunda fetal akciğer maturasyonunun amniosentezle teyit edilmesi gerekli değildir.

Farmakolojik tedavi alan GDM hastalarının travay esnasındaki en iyi metabolik kontrolü intravenöz insülin infuzyonuyla sağlanabilir. Hafif GDM olan hastalar yakın kan şekeri takibi ile insülin infuzyonu yapılmadan da takip edilebilir.

USG ile makrozominin tespit edilmesindeki zorluklar ve GDM hastalarının bebeklerinde omuz distozisi görülme sıklığı sebebiyle vajinal doğumun güvenle yaptırılacağı kesin bir fetal ağırlık sınırı yoktur. Hâlihazırdaki bilgiler ışığında 4500 gramdan daha büyük olan fetüslerin sezaryen ile doğurtulması önerilmektedir. Fetüsün 4000 - 4500 gr arasında tahmin edildiği durumlarda maternal pelvimetri ve diğer obstetrik faktörler göz önüne alınarak sezaryen kararı verilmelidir(50).

Tip 2 diyabet tanısı alan kadınların çoğunun gebeliklerinde GDM öyküsü de vardır. O sebeple postpartum dönemde GDM olan hastalar rastgele bir zamanda veya açlık kan glukoz seviyesi ile takip edilmelidir. Epidemiyolojik kanıtlar GDM hastalarının % 15 ile % 50 oranındaki bir kısmının postpartum periyotta diyabet geliştiğini göstermektedir. Bu hastalar yıllık veya 3 yıllık aralıklarla diyabet açısından taranmalıdır(51). Kilo verme ve metformin veya thizolidinedion kullanımı tip 2 diyabete ilerlemeyi önler veya geciktirir.

Diabetes Mellitus ile ilişkili Bazı Parametreler

- 1- **HbA1C:** Uzun zamandan beri diyabet ve glukoz intoleransının tanı ve taramasında HbA1C değerlerinin kullanılmasına ilgi duyulmaktadır. HbA1C >6.5 değerleri diyabet tansı koydurucu iken 6 ve 6.4 arası değerler diyabet gelişimi için risk kabul edilmektedir (51). Bu test için hastanın aç olması veya herhangi bir başka hazırlığa ihtiyaç duyulmaması sebebiyle hasta uyumu kolaydır. Ayrıca HbA1C seviyeleri ile retinopati gelişimi arasında ilişki vardır.
- 2- **Kan Lipitleri:** Diyabetin risk faktörleri arasında dislipidemi de sayılabilir. HDL <35 mg/dl ve trigliserid >250 mg/dl değerleri diyabet gelişimi açısından risk faktörleridir.
- 3- **Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Diyabetin risk faktörleri arasında 25 kg/m²'den daha fazla VKİ olmak da sayılmaktadır. Bu sebeple hastaların risk değerlendirmesinde VKİ'de tespit edilmelidir.
- 4- **C Reaktif Protein (CRP):** Temelde bir akut faz reaktanı olan bu protein karaciğerde üretilmekte ve inflamasyona yanıt olarak kan seviyesi yükselmektedir. Her türlü inflamatuvar olayda yükselmekle birlikte diyabet veya metabolik sendrom gibi tüm organizmayı etkileyen durumlarda düzeyleri artar.

2.4 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KİMK)

Karotis intima- media kalınlık (KİMK) ölçümü ile aterosklerotik sürecin başlangıcını ortaya koymak mümkündür. Ateroskleroz ile yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), kan trigliserid seviyesi ve sigara içiciliği arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir(52). Ancak asemptomatik kişilerde de risk faktörleri görülebilmektedir. Ateroskleroz tanısının konmasında, aterosklerotik hastalıkların sınıflamasında zorluklar vardır. Aterosklerozun subklinik evrede tespiti olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenmesi, risk

sınıflamasının yapılması açısından önemlidir. Ultrasonografik olarak değerlendirilen KİMK, subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan non-invaziv, ucuz ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. Aterosklerozdaki en önemli değişiklik tüm arteryal sistemdeki damarların intima tabakasındaki yaygın değişikliklerdir. Vücuttaki herhangi bir arterin intima media tabakasının kalınlığının ölçümü aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir. Karotis arter yüzeysel yakın yerleşimli olması, hareketsiz bir damar olması ve geniş bir damar olması sebebiyle ultrasonografik olarak değerlendirilmesi kolay bir arterdir. Bu sebeple karotid arterin intima media tabakasının kalınlığının ölçümü, ateroskleroz belirteci olarak giderek daha sık bir oranda kullanılmaktadır.

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ve takiben damarların intima tabakasında lipoprotein partikülleri ve lökositlerin toplanması ile başlayan, oluşan köpüksü makrofaj hücrelerinin birikimi ile ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde oluşan bir süreçtir. Sonrasında damarların media tabakasındaki düz kas hücreleri de proliferasyon olarak aterosklerotik plakları oluşturur. B-mod ultrasonografi ile aterosklerotik plak yokken arter duvarındaki kalınlık artışları tanımlanabilmektedir(53). Artmış karotis arter intima-media kalınlığının (KİMK) aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(53).

Aterosklerozun varlığını ve ciddiyetini tespit etmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler arasında KİMK, elektron beam tomografi (EBT) ve ultrason bazlı endotelyal fonksiyon çalışmaları ve dirsek ayak bileği basıncı ölçüm oranlaması sayılabilir. Tüm bu yöntemler arasında ucuz, güvenilir, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem olarak KİMK ön plana çıkmaktadır (54).

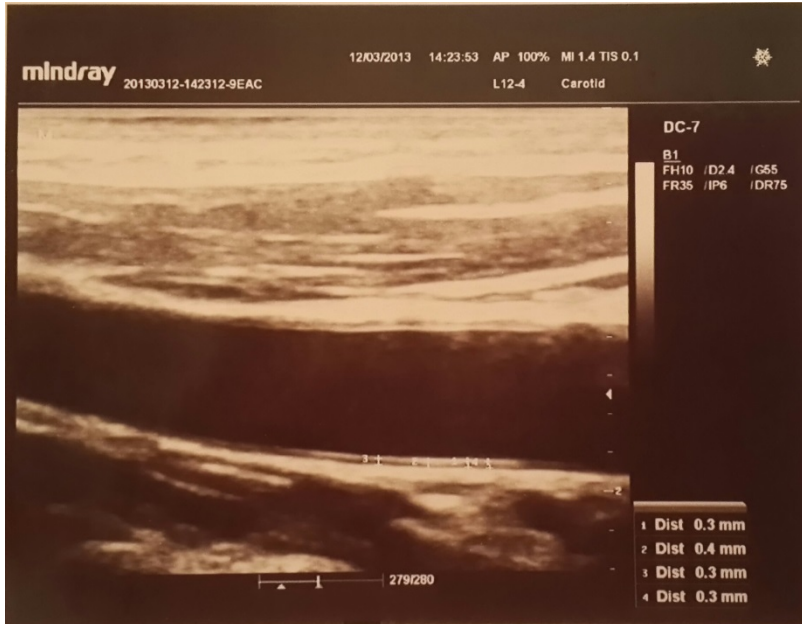
Tip2 diyabetli hastalarda ateroskleroz ve kardiovasküler hastalık riskinde bir artış vardır (55). KİMK subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (56).

Aterosklerozun bir belirteci olarak KİMK kullanılmasındaki sorun karotis arter plağının tanımlanmasında bir standartizasyonun olmamasıdır. Karotis arter plakları lokal inflamasyon ve biyomekanik stres ile de ilişkilidir (57). Plak tanımlamasında çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları şunlardır.

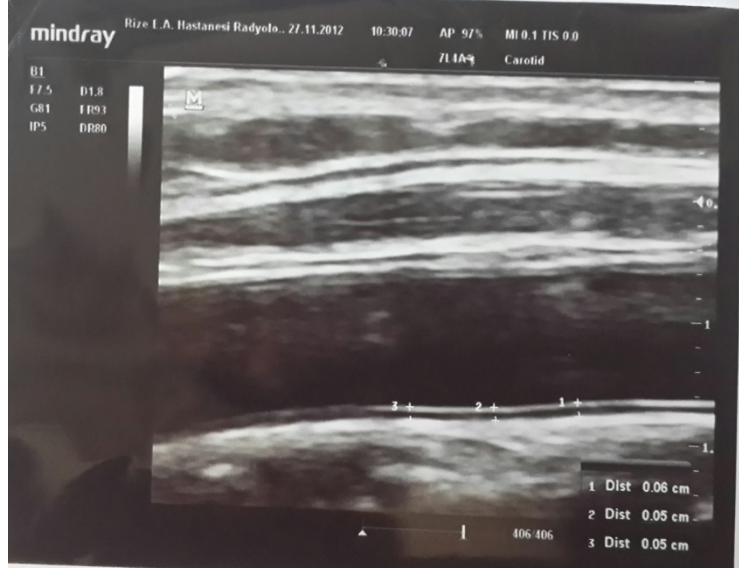
- 1- Komşu alandan iki kat fazla intima media kalınlığı ölçülmesi (58)
- 2- Ölçümü yapılan damarın duvarında komşuluğundaki segmente göre %50'den fazla rölatif genişleme olması (59).
- 2- Damarın intima media tabakasında fokal 1.1 mm ve daha fazla lümeneye doğru uzanan protrüzyon varlığı (60)
- 3- İntima media kalınlığının fokal olarak 1.3 mm den daha fazla olması (61).
- 4- Fokal bir alanda intima tabakasından damarın media adventisya ara yüzeyine kadar yapılan ölçümün 1.5 mm den fazla olması (62)

Çalışmamızda yapılan KİMK ölçümlerine ait iki örnek şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Şekil 1: KİMK ölçümüne ait örnek



Şekil 2: KİMK ölçümüne ait örnek



Yukarıda bahsedilen tüm bu çalışmalar göstermektedir ki KİMİK ölçümü subklinik aterosklerozun varlığını belirlemede kullanılabilir bir yöntemdir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada GDM hastalarının KİMK ölçümlerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması ve gebeliği ilerlemesiyle oluşması muhtemel KİMK değişimlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 01.07.2012 ve 01.07.2013 tarihleri arasında 24.-28. gebelik haftaları arasında hastanemiz gebe polikliniğine başvuran ve 75 gr OGTT ile GDM tanısı konulan 30 gebe(çalışma grubu) ve GDM olmadığı gösterilen 30 gebe (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. OGTT için hastaların 8 saat açlık sonrası kan örnekleri alındı. GDM tanısı için IADPSG kriterleri kullanıldı (Açlık: >92 1. Saat >180 ve 2. Saat > 153). Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksi,HbA1C, HDL, LDL, TG, mikro CRP düzeyleri ve KİMK ölçümü yapılmıştır. DM tanısı alan gebeler endokrin polikliniğine yönlendirilerek gerekli tedaviyi almaları sağlandı. 36-38 gebelik haftaları arasında bu gebeler tekrar kontrole çağrıldı. KİMK ölçümü tekrar yapıldı. GDM' li hastaların ve kontrol grubunun KİMK düzeyleri başlangıç düzeyleriyle karşılaştırıldı. Kontrol grubuyla çalışma grubu arasında çalışılan diğer parametreler arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi lokal etik kurul komitesinden izin alındı. Aynı zamanda çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan yazılı onam formu alındı. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan alınan yazılı onam formunun örnekleri ek 1 ve ek 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri şunlardır.

İçleme kriterleri:

- 1- 24-28 gebelik haftalarında 75 gr OGTT ile GDM tanısı konmuş gebeler
- 2- 24-28 gebelik haftalarında 75 gr OGTT ile GDM olmadığı gösterilmiş 30 sağlıklı gönüllü araştırmaya alınacaktır.
- 3- Koroner bir kalp hastalığı olmayan gebeler
- 4- Fetal anomalisi olmayan gebeler

Dışlama kriterleri:

- 1- Bilinen aterosklerotik hastalığı olan gebeler
- 2- Bilinen tip 1 veya tip 2 D.M. si olan gebeler
- 2- Sigara içen gebeler
- 3- Önceki gebeliklerinde GDM tanısı alan gebeler

Gönüllülerin araştırma başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- 1- Kontrol tarihinden önce doğum yapan gebeler
- 2- Preeklampsisi olan gebeler

KİMK ölçümü tecrübeli bir radyolog tarafından aynı cihaz ve yöntemle yapıldı. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda muayene edildi. Hastaların başları hafif ek tansiyona getirildi. Sağ ve sol common karotis arterin bifurkasyo noktasından 2 cm uzaklıktaki damar duvarının intima ve media tabakaları longitudinal tarama ile üçer farklı noktadan ölçüldü. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alındı. KİMK ölçümü yapan radyoloğa hastaların kontrol veya GDM grubunda olup olmadıkları konusunda bilgi verilmedi.

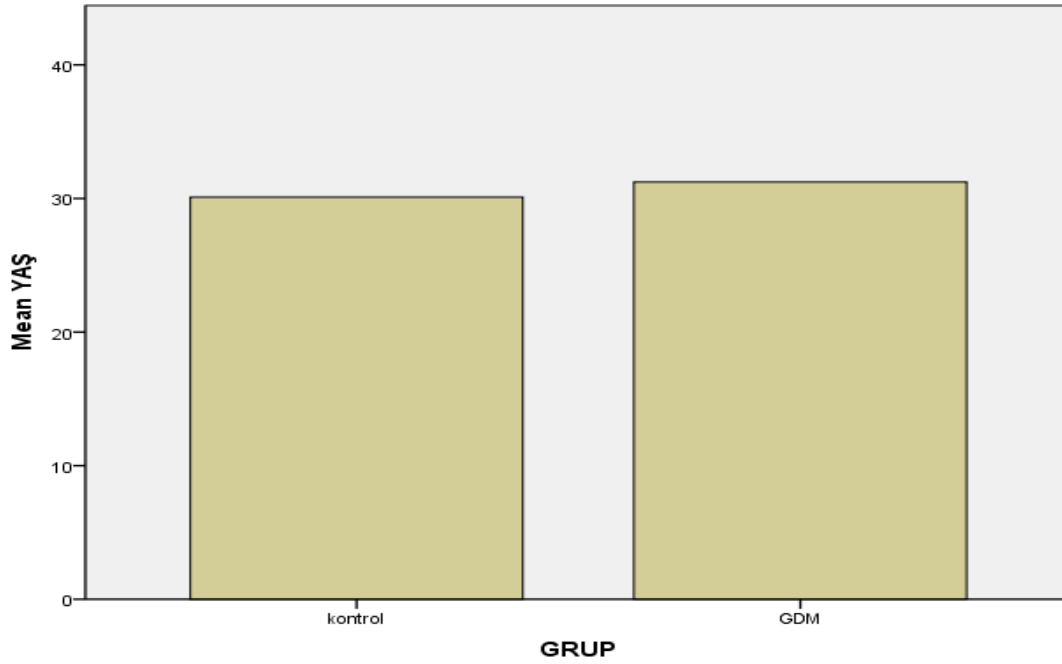
3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya alınan gebelerin demografik verileri kaydedildi. Olgu ve kontrol grubunun özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme de SPSS 17.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Mann- Whitney U test ve Paired Simple T-test kullanıldı ve p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

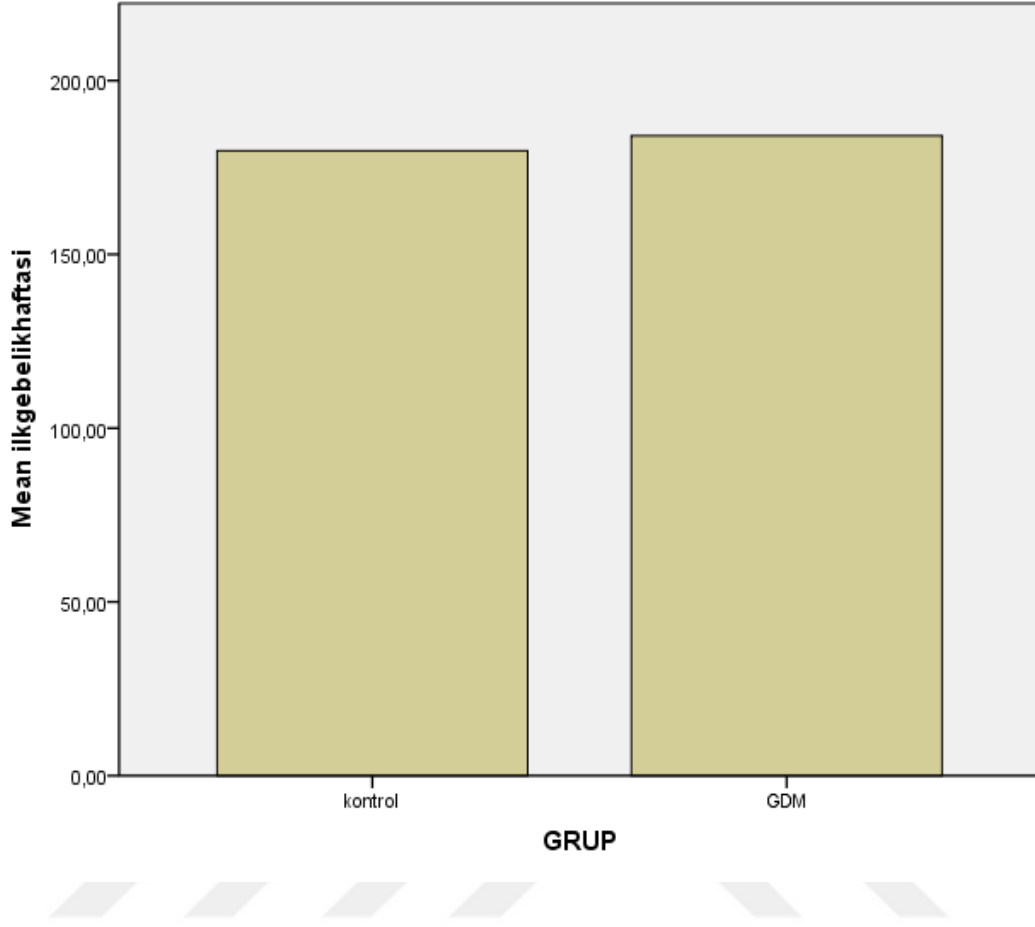
Çalışmaya alınan tüm katılımcıların yaş ortalaması 30.67 ± 5.937 yıl olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 31.23 ± 6.678 ve 30.10 ± 5.142 idi. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Mann Whitney U test $p=0.459$). İki grubun yaş ortalamasının karşılaştırılmasını gösteren grafik şekil 3’de gösterilmiştir.

Şekil 3: Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamasının karşılaştırılması



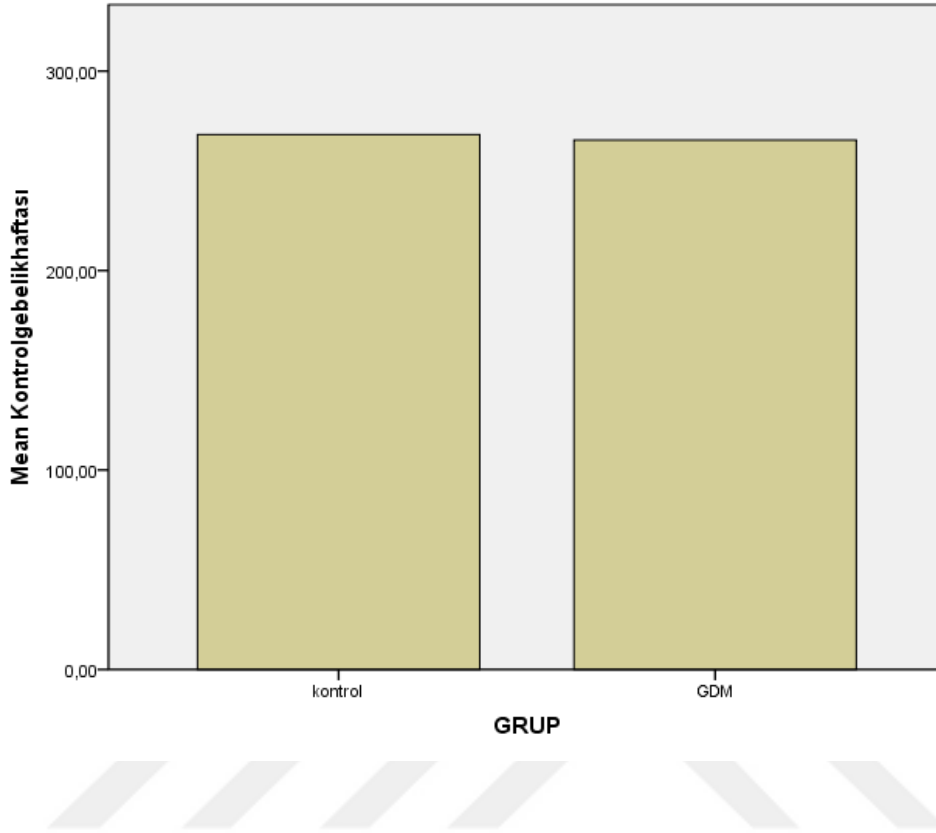
Çalışmaya alınan tüm gebelerin çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalaması 26 hafta ± 7 gün olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan gebelerin çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalaması sırasıyla 26.2hafta ± 8 gün ve 25.5 gün ± 6 gün idi. İki grubun çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Mann Whitney U test $p=0.091$). (Şekil 4)

Şekil 4: Olgu ve kontrol grubunun çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalamasının karşılaştırılması (Grafikteki veriler gün olarak gösterilmiştir)



Çalışmaya alınan tüm gebelerin ikinci kontrollerindeki gebelik haftalarının ortalaması 38 hafta \pm 7 gün olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan hastaların ikinci kontrollerindeki gebelik haftalarının ortalaması sırasıyla 37.6 hafta \pm 7 gün ve 38.2 hafta \pm 8 gün idi. İki grubun çalışmaya alındıkları gebelik haftalarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Mann Whitney U test $p=0.058$). İki grubun ikinci kontrollerindeki gebelik haftalarının ortalaması karşılaştırılmasını gösteren grafik şekil 5’de gösterilmiştir.

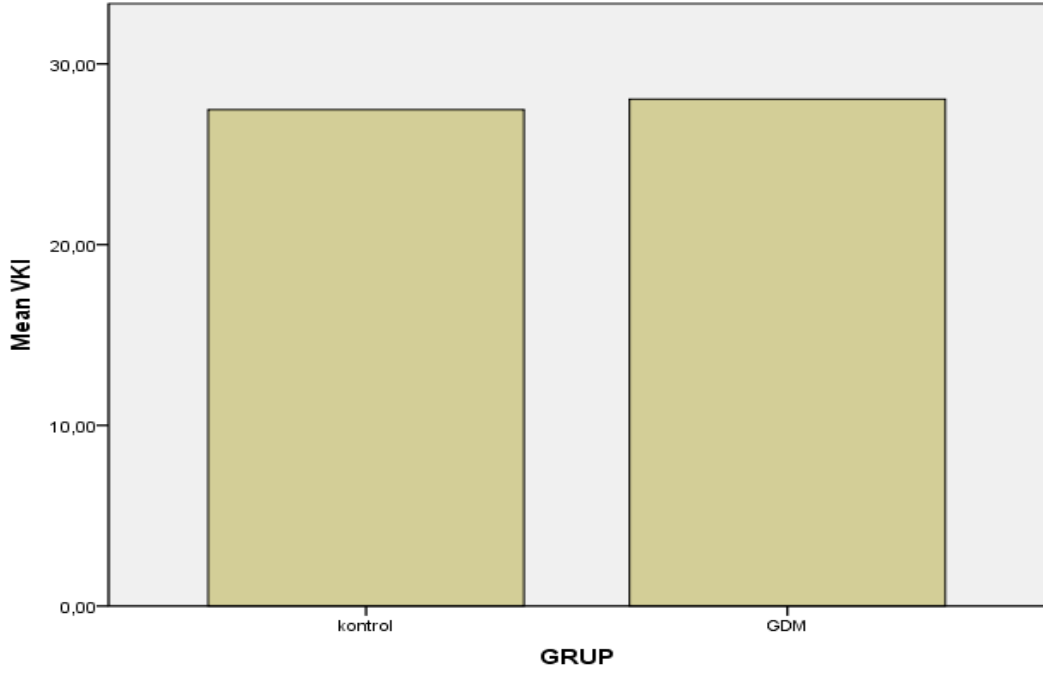
Şekil 5: Olgu ve kontrol gruplarının ikinci kontrollerindeki gebelik haftalarının ortalaması karşılaştırılması (Grafikteki veriler gün olarak gösterilmiştir),



Çalışmaya alınan tüm gebelerin gebelik sayılarının ortalaması 2.32 ± 1.32 olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan gebelerin gebelik sayılarının ortalaması 2.57 ± 1.54 ve 2.07 ± 1.01 idi. İki grubun gebelik sayılarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Mann Whitney U test $p=0.262$).

Çalışmaya alınan tüm gebelerin vücut kitle indeksi (VKİ) 27.76 ± 5.47 kg/m^2 olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan gebelerin VKİ ortalaması 25.05 ± 5.05 kg/m^2 ve 27.47 ± 5.93 kg/m^2 idi. İki grubun VKİ ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Mann Whitney U test $p=0.626$). İki grubun VKİ ortalaması karşılaştırılmasını gösteren grafik şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 6: İki grubun VKİ ortalaması karşılaştırılması (kg/m²)



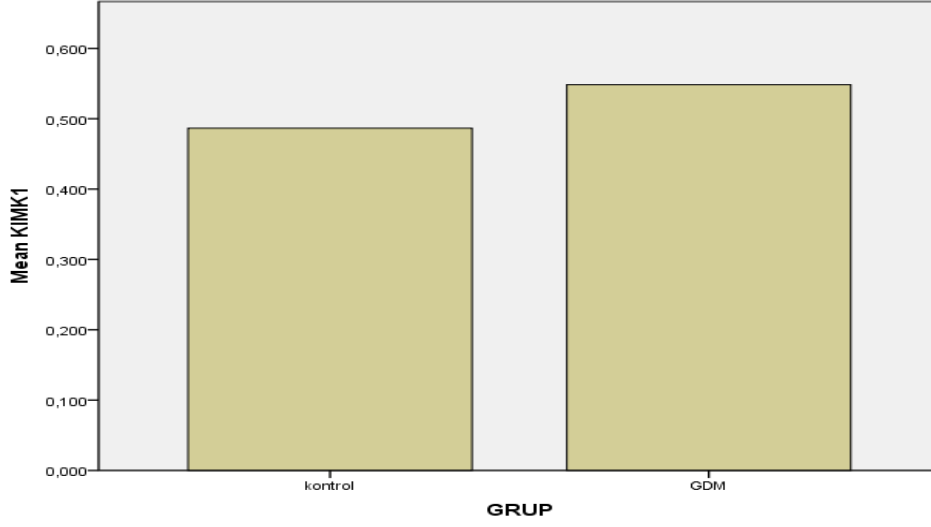
Çalışma grubuna ait demografik veriler tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışma grubuna ait demografik veriler

	GDM	Kontrol	p
Yaş	31.23±6.678	30.10±5.142	0.459
VKI	25.05±5.05	27.47±5.93	0.626
İlk gebelik haftası	26 .2hafta ± 8 gün	25 .5hafta ± 6 gün	0.091
Kontrol gebelik haftası	37.6 hafta ± 7 gün	38 .2hafta ± 8 gün	0.058
Gravida	2.57±1.54	2.07±1.01	0.262

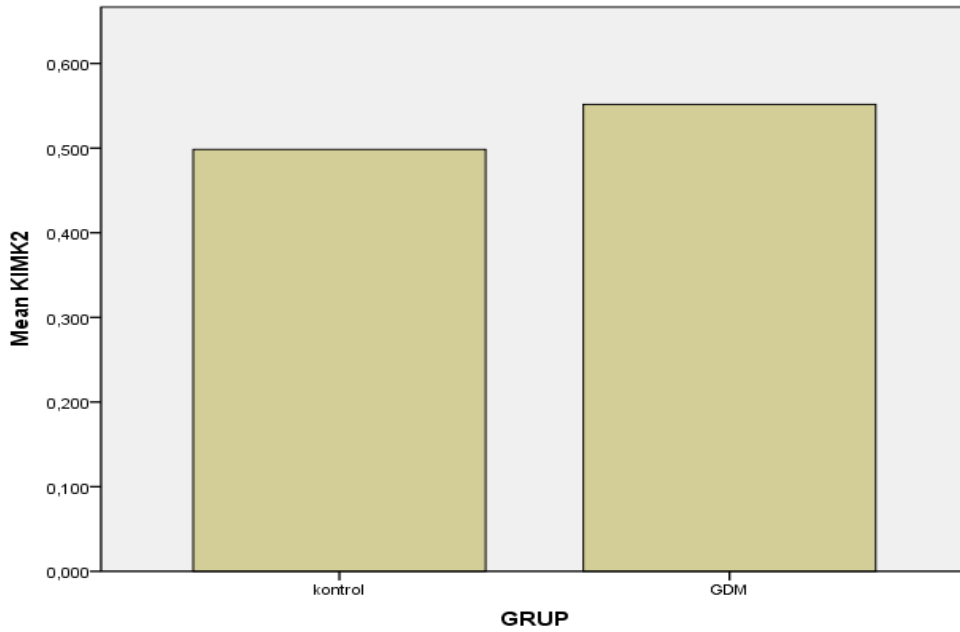
Çalışmaya alınan tüm gebelerin ilk kontrollerinde tespit edilen KİMK ortalaması 4.866± 0.642 mm olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan gebelerin KİMK ortalaması 5.483±0.825 mm ve 4.866 ±0.642 mm idi. İki grubun KİMK ortalaması arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Mann Whitney U test p=0.003). İki grubun KİMK ortalaması karşılaştırılmasını gösteren grafik şekil 7’de gösterilmiştir.

Şekil 7: İki grubun ilk başvuruda tespit edilen KİMİK ortalamalarının karşılaştırılması



Çalışmaya alınan tüm gebelerin ikinci kontrollerinde tespit edilen KİMİK ortalaması 5.25 ± 0.778 mm olarak tespit edildi. GDM olan ve olmayan gebelerin KİMİK ortalaması 5.516 ± 0.748 mm ve 4.983 ± 0.724 mm idi. İki grubun KİMİK ortalaması arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Mann Whitney U test $p=0.016$). İki grubun ikinci kontrollerindeki KİMİK ortalaması karşılaştırılmasını gösteren grafik şekil 8’de gösterilmiştir.

Şekil 8: İki grubun ikinci kontrollerindeki KİMİK ortalaması karşılaştırılması



GDM olan gebelerin ilk kontrollerindeki KİMK ve ikinci kontrollerindeki KİMK ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired simple T test $p=0.326$). Kontrol grubundaki gebelerin ilk kontrollerindeki KİMK ve ikinci kontrollerindeki KİMK ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired simple T test $p=0.09$). İki grubun ilk ve ikinci kontrollerinde tespit edilen KİMK ortalamalarının karşılaştırılması tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: İki grubun ilk ve ikinci kontrollerinde tespit edilen KİMK ortalamalarının karşılaştırılması (Paired Simple T Test)

	İlk KİMK ölçümü (mm)	İkinci KİMK ölçümü (mm)	p
GDM	5.483±0.825	5.516±0.748	0.326
Kontrol	4.866 ±0.642	4.983 ±0.724	0.09

Çalışmaya alınan gebelerin GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama HDL seviyesi sırasıyla 67.17±17.72 mg/dl ve 69.47±13.92mg/dl olarak tespit edildi. İki grubun HDL seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.667$). GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama LDL seviyesi sırasıyla 139,12±46.80 mg/dl ve 148,03±41.02 mg/dl olarak tespit edildi. İki grubun LDL seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.654$). GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama total kolesterol seviyesi sırasıyla 248,14±56.42mg/dl ve 256,1±47.16 mg/dl olarak tespit edildi. İki grubun total kolesterol seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.809$). GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama trigliserid seviyesi sırasıyla 218,54±105,46mg/dl ve 192.87±66.11mg/dl olarak tespit edildi. İki grubun trigliserid seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.474$). GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama HbA1C seviyesi sırasıyla $\%5.03 \pm 0.52$ ve $\%4.87 \pm 0.21$ olarak tespit edildi. İki grubun HbA1C seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.172$). GDM grubunun ve kontrol grubunun ortalama CRP seviyesi sırasıyla 1.06 ± 1.18 mg/dl ve 0.56 ± 0.35 mg/dl olarak tespit edildi. İki grubun CRP seviyelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U test $p= 0.116$). Çalışmaya alınan gebelerin bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya alınan gebelerin bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması(SD: Standart Sapma)

	GDM (ortalama± SD)	Kontrol (ortalama± SD)	Toplam (ortalama± SD)	<i>p</i>
HDL mg/dl	67.17±17.722	69.47±13.928	68.47±15.568	0.667
LDLmg/dl	139.12±46.802	148.03±41.026	143.98±43.56	0.654
Kolesterol mg/dl	248.14±56.422	256.1±47.168	252.26±51.536	0.809
TGmg/dl	218.54±105.465	192.87±66.118	205.26±87.523	0.474
HBA1C %	5.03±0.528	4.876±0.219	4.953±0.406	0.172
CRPmg/dl	1.062±1.184	0.565±0.355	0.795±0.874	0.116

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada subklinik ateroskleroz ve GDM arasındaki muhtemel ilişki araştırılmıştır. Serum trigliserid, LDL, HDL, kolesterol, VKİ, CRP gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından eş değer, GDM olan ve olmayan iki grup arasında KİMK karşılaştırılarak subklinik aterosklerozun GDM ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda GDM gebelerin KİMK kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca ilerleyen gebelik haftalarında uygun şekilde tedavi edilen GDM gebelerin KİMK da bir artış olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızın bir diğer bulgusu GDM olmayan gebelerin KİMK ölçümünün ikinci ve üçüncü trimesterde anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu durum komplike olmayan gebeliğin ateroskleroz açısından bir risk oluşturmadığı şeklinde yorumlanabilir.

GDM hastalarında subklinik aterosklerozun kullanımıyla ilgili literatürde yapılan çalışmalarda GDM hastalarının KİMK kalınlığının sağlıklı gebelerden fazla olduğu gösterilmiştir (63). Kommon karotis arterin intima ve media tabakalarının kalınlıklarının ölçümü subklinik aterosklerozun non invaziv bir belirteci olarak kullanılan bir yöntemdir (12). Yüksek rezolusyonlu B mode USG ile intima ve media tabakalarının kalınlıkları kombine olarak ölçülebilir. KİMK damar hastalıklarının mortalite ve morbidite riskinin öngörülmesinde kullanılan geçerli bir metoddur. Ayrıca KİMK artış diğer arter yataklarında da ateroskleroz geliştiğini gösterir(64). Artmış KİMK aynı zamanda diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskini de gösterir (65) . Hiperglisemi diyabetik hastalarda gelişen mikrovasküler komplikasyonların temel sebebidir ve aynı zamanda makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde de rol oynuyor olabilir (66). Postprandial hipergliseminin önlenmesi tip 2 diyabet hastalarında KİMK ölçümünde azalmayı sağlar (67).

GDM prediabetik bir durum olarak kabul edilir. GDM'li kadınların çoğu doğumdan sonra normal glukoz toleransına sahip olsalar da önemli bir kısmı gelecek yaşamlarında tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altındadır (8). GDM tip 2 diyabet ve hipertansiyon açısından risk oluşturduğu kadar ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları riskinde de artışla ilişkilidir (68).

Gebeliğin ilk trimesterinden üçüncü trimesterına kadar olan dönemde KİMK giderek artar ve doğumdan sonra geriler (69). Gebe farelerde yapılan bir çalışma da damar duvarındaki elastin konsantrasyonunun azaldığı ve düz kas üretiminin artmasıyla arteriyal remodeling olduğu gösterilmiştir (70). Karotis arterindeki sertleşme fizyolojik kökenli olabilir. Arteriyal kas hücreleri hem östrojen hem de anjiyotensin2 salgırlar ve bu durum önce arteriyal gevşemeye sonra da kasılmaya yol açar. Anjiyotensin 2 nin daha baskın olması sonucunda da karotis arterin düz kas hücrelerinde gebelik süresince sertlik meydana gelir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak araştırılan gebelerin ikinci ve üçüncü trimester KİMK ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bu gebelerin üçüncü trimesterdaki KİMK ikinci timestera göre hafif bir artış gösteriyordu. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak bulgularımız literatürle uyumludur.

Gebelik esnasında karotid arterin elastikiyeti azalır (71).Bu durum diyabetin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalardan biri olarak kabul edilebilir. Çünkü kardiyovasküler hastalıkların ve aterosklerozun gelişmesinde iki önemli süreç söz konusudur. Bunlar inflamasyon ve koagülasyon aktivasyonudur (72). Ateroskleroza sebep olan mekanizmalar kesin olarak bilinmese de vasküler endotelial fonksiyon bozukluğu başlangıç noktası olarak kabul edilir (73). Normal şartlar altında, vasküler tonus, trombogenezis, damar duvar geçirgenliği ve hücre büyümesi gibi endotelin normal karakteristik özellikleri vasküler sistemi korur (73). Tüm bu süreçlerde uygun nitrik oksit (NO) salınımı anahtar rol oynar. Endotelial fonksiyonları direk olarak ölçmek mümkün olmadığından bu amaçla geliştirilmiş indirek

yöntemlerle endotel fonksiyonları tahmin edilir. Bu indirek ölçüm yöntemleri arasında endotel hücreleri tarafından üretilen proteinlerin plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi, Van Willebrand faktör (vWF), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ve intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) sayılabilir (71). Aynı zamanda NO bağımlı damar genişlemesinin ölçülmesi veya brakial arterin akış aracılı vasküler dilatasyonunun (FMD) USG ile ölçülmesi de endotelyal fonksiyonun öngörülmesinde kullanılabilir (74) Brakial arter FMD azalması ve vWF, VCAM-1, ICAM-1 plazma konsantrasyonlarının artması KVH risk artışı ile ilişkilidir. KVH açısından bilinen diğer risk faktörleri arasında artmış VKİ, hiperhomosisteinemi, plazma CRP seviyesinin yüksekliği (düşük düzeyde inflamatuvar durum olduğunu göstermektedir), fibrinojen seviyesi (hiperkoagulabilite durumunu gösterir) ve okside LDL seviyesi (oksidatif stresin belirteçidir) sayılabilir (75-76). Bizim çalışmamızda her iki grubun CRP ölçümleri ve VKİ arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubun risk faktörleri ve metabolik özelliklerinin benzer olması, çalışmamızdaki KİMK ölçümündeki farklılıkların GDM'ye bağlı olduğunu göstermektedir.

GDM olan gebelerde meydana gelen hiperglisemi endotel fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Kronik hiperglisemini endotelyal fonksiyonun bozulmasıyla ilişkilidir (77). Tip2 diyabeti olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında FMD ölçümüyle yapılan bir çalışmada akut hipergliseminin endotel fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir(78).Tip 2 diyabetin ateroskleroz gelişimine olan katkısı çeşitli mekanizmalarla olabilir. Hiperglisemi ile ilişkili vasküler zararlanma konusunda ileri sürülen 4 temel mekanizma vardır (79). Bu mekanizmaların hepsi hücre içindeki hiper glisemik durumla ilişkilidir. Bu mekanizmalar arasında polyol yolağında artışın artması, son ürün ileri glikasyonunu formasyonunda artış, protein kinaz C aktivasyonu ve heksozamin yolağında akış artışı sayılabilir. Tüm bu farklı mekanizmalar mitokondrial elektron transport zincirinin aktivasyonuna ve superoksit radikallerinin fazla üretilmesine sebep olurlar. Bu hiperglisemi ile ilişkili oksidatif stres hücre

içi proteinlerin modifikasyonuna sebep olur ve fonksiyon değişiklikleri meydana gelir. DNA hasarı, transkripsiyon faktörü NF-kB transkripsiyonun aktivasyonu sonucu anormal gen ekspresyonu, NO azalmış üretimi ve sitokinlerin, growth faktörlerin, prokoagulan ve pro inflamatuvar moleküllerin artmış ekspresyonu sonucu endotelial hasar meydana gelmektedir (79).

GDM olan gebelerde sirkülasyondaki E-selectin (cE-selectin) ve vasküler cell adhesion molecule-1 (cVCAM-1) seviyelerinin gebelikleri sırasında ve doğumdan sonra yüksek olduğunu gösterilmiştir.(80). Yükselmiş Ce-SELECTİN ve cVCAM-1 düzeyleri ateroskleroz gelişiminde 3 önemli rol oynar. Öncelikle adezyon moleküllerinin yüksek plazma konsantrasyonları endotelial hücrelerden kendi üretilmelerini azaltır ve muhtemelen vasküler duvara monosit göçünü artırır. İkinci olarak dolaşımdaki adezyon moleküllerinin kendileri anjiogenezise sebep olabilirler. Üçüncü olarak da dolaşımdaki bu moleküller GDM hastalarındaki erken vasküler anormalliklerin sebebi değilde basit bir sonucu olabilirler.

Gebeliğin özellikle ikinci ve üçüncü trimesterinde kan lipitlerinde fizyolojik bir yükselme görülebilir. Bu yükseklik maternal veya fetal bir komplikasyonla ilişkili bulunmamıştır (81).Kan lipitleri ile KVH arasında bilinen bir ilişki vardır. İnsüline direncin arttığı durumlarda karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimi uygunsuz şekilde artar. Beraberinde lipoprotein lipaz aktivitesinin artışı özellikle postprandial dönemde trigliserid konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (82). Trigliseritten zengin lipoproteinlerin (TRL) dolaşımda uzun süre kalması core lipit kolesterol esterlerinin TRL ve LDL arasındaki değişiminin kolesterol ester transfer protein aracılığıyla olan değişimini artırır. Bunun sonucunda daha dens LDL partikülleri üretilir ve HDL konsantrasyonları azalır. Bu anormallikler diyabetik hastalarda izlenen dislipidemiye açıklayabilir (82). KVH ile plazma TG konsantrasyonunun artması arasında yapılan bir çalışmada kan TG seviyesinin artmasının KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (83). Plazma TG

konsantrasyonundaki 1 mmol/l artış kadınlarda KVH riskinin 1.8 kat arttırmaktadır. Bu çalışmada olgu ve kontrol gruplarının kan lipitleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grubun benzer kan lipid düzeyleri bu çalışmadaki KİMK artışının dislipidemiye bağlı aterosklerozun sebep olmadığını göstermektedir. KİMK karşılaştırmasını lipit profili açısından eş değer gruplarda yaparak bu ölçümün daha objektif olması sağlanmıştır.

HbA1C kronik hiperglisemiyi gösteren bir belirteçtir. Özellikle son üç aydaki kan glukoz düzeyini öngörme de kullanılır. Bizim çalışmamızda GDM olan ve olmayan iki grubun HbA1C düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi. Bu çalışmamıza aldığımız GDM 'li hastaların hiperglisemik durumunun yeni başladığını ve KİMK artışının sebebinin kronik hiperglisemiye bağlı olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın bazı zayıf ve güçlü yönleri vardır. Çalışmaya alınan olgu ve kontrol grubundaki gebelerin kronik hiperglisemi, kan lipitleri, yaş, CRP, VKİ gibi KVH açısından bilinen risk faktörleri açısından eş değer olması her iki gruptaki gebelerin KİMK ölçümlerinin ateroskleroza sebep olan risk faktörünün GDM olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızdaki GDM olan gebelerde tespit ettiğimiz KİMK artışı diğer faktörlerden bağımsız olarak sadece GDM'ye bağlı bir artıştır. Çalışma grubundaki gebe sayısının kısıtlı olması çalışmadaki sonuçların genel popülasyona uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca GDM tespit edilen gebelere anti diyabetik tedavi verilmiş olduğundan, GDM olan gebelerin KİMK artışının tedavi edilmemeleri durumunda nasıl olacağını bilmemiz mümkün değildir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler GDM olan gebelerde ikinci trimester KİMK ölçümünün sağlıklı gebelerden fazla olduğunu göstermektedir. Benzer risk faktörleri ve yüksek olmayan HbA1C düzeylerinde dahi, KİMK, GDM olanlarda daha fazladır. Bu durum GDM olan gebelerin henüz diyabet gelişmeden önce dahi ateroskleroza bir yatkınlıklarının olduğu şeklinde yorumlanabilir. GDM olan gebelerin uygun şekilde tedavi edilmeleri durumunda KİMK artışı önlenir. KİMK ölçümü ve GDM ile ilgili yapılacak daha geniş çaplı araştırmalar neticesinde diyabetik hastalarda ateroskleroza sebep olan mekanizmalar daha iyi anlaşılabilir ve bu hastaların ileriki hayatlarında KVH'a bağlı mortalite ve morbiditeye maruz kalmasını önleyecek yeni stratejiler geliştirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005.
- 2-Cory, S, Ussery-Hall, A, Griffin-Blake, S, et. al. Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases and conditions-steps communities, United States, 2006-2007. MMWR CDC Surveill Summ 2010; 59:S1.
- 3-Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003; 289:76.
- 4.American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care January 2003.(suppl 1):26.
- 5.Beischer NA, Wein p, Sheedy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996;36:239-247.
6. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, The effect of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486
- 7- Robert G. Moses, Wah Cheung, Universal Screening For GDM, Diabetes Care, Volume 7,July 2009.
8. Clausen TD, Mathiesen ER, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes Care 2008;31:340-346.
9. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. Diabetes Care 2007;30 (Suppl. 2): S 141-146
10. Vibeke A, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR0, Bauman AE, Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. Diabetes Care 2008;31:2288-2293
- 11.Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. Atherosclerosis. 2005; 179: 325–331.
- 12.Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke. 2006; 37: 87–92.

13. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004; 35: 2788–2794.
14. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:SI4–SI9
15. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:463–524.
16. David M. Nathan, John Lachin, Patricia Cleary, Trevor Orchard, David J. Brillon, Jye-Yu Backlund, Daniel H. O’Leary, and Saul Genuth, M.D .Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima–Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2003 June 5; 348(23): 2294–2303.
17. Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas C, Rauda J, Villalpando S: Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Publica Mex* 2007, 49:S331-S337.
18. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010, 33:S62-S69.
19. Deshpande A, Harris-Hayes M, Schootman M: Epidemiology of Diabetes and Diabetes Related Complications. *Phys Ther* 2008, 88:1254-1264.
20. Lloyd A: Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003, 136:122-135.
21. Ritz E, Reinhold S: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999, 341:1127-1133.
22. Selvin E, Erlinger T: Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004, 110(6):738-743.
23. American Diabetes Association; Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2012 vol. 35 no. Supplement 1 S64-67.

24. Barcelo A, Gregg E, Gerzoff R, et al.:Prevalence of Diabetes and Intermediate Hyperglycemia Among Adults From the First Multinational Study of Noncommunicable Disease in Six Central American Countries. The Central America Diabetes Initiative (CAMDI). *Diabetes Care* 2012, 35:738-740.
25. Tang ZH, Fang Z, Zhou L. Human genetics of diabetic vascular complications. *J Genet*. 2013 Dec;92(3):677-94.
- 26.Cernea S, Dobreanu M.Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications.*Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):266-80.
- 27.Cernea S, Dobreanu M.Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications.*Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):266-80.
- 28.Knapp S.Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review.*Gerontology*. 2013;59(2):99-104. Epub 2012 Nov 24.
- 29.Mihai B, Mihai C, Cijevschi-Prelipcean C, Lacatușu C.Rare types of diabetes mellitus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012 Jul-Sep;116(3):700-7.
- 30.Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1145–1151.
- 31.Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2008;31:2044–2049.
- 32.Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, and all.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011;364:1281]. *N Engl J Med*. 2011;364:829–841.
- 33.Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, and all.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure

Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2011;42:e26]. *Stroke*. 2011;42:517–584.

34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of self-reported cardiovascular disease among persons aged $>$ or $=35$ years with diabetes: United States, 1997–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1129–1132.

35. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298: 765–775.

36. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.

37. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.

38. Sunil G. Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Education* 2013; vol 1, No 1, 10-16.

39. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) Study. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002

40. International Association of Diabetes in Pregnancy Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.

41. London MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-1348.

42. Diagnosis and treatment of gestational diabetes; Royal college of Obstetricians & Gynaecologist, Scientific Advisory Committee, opinion paper 23 Jan 2011.

43. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 2): s251-260
44. Catalano PM, Presley MS, Minium J, et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009; 32: 1076-80.
45. Robert G. Moses, N. Wah Cheung, Universal Screening For Gdm, *Diabetes Care*, Volume 32, Number 7, July 2009.
46. Gabrielle Pridjan, Tara D. Benjamin. Update on Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010) :255-267
47. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.
48. Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, et al. Predictors of glyburide failure in treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1303-9.
49. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 55-9
50. Gabriella Pridjan, Tara D. Benjamin, Update on Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010); 255-267
51. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327.
52. McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 30-6.
53. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
54. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V : Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing group III. *Circulation* 2000;101(1) : 16-22
55. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent". An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;13:2901-2907

56. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation*.2007;13:459–67
57. Tang TY, Howarth SP, Li ZY, et al. Correlation of carotid atheromatous plaque inflammation with biomechanical stress: Utility of USPIO enhanced MR imaging and finite element analysis. *Atherosclerosis* 2008;196(2):879-89.
- 58.Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implicatios of intima media thickness and plaque in carotid and femoral arteries in patients with stabile angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22(1):62-72
- 59.Hollander M, Bots ML, Iglesias Sol A. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypers of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam Study. *Circulation* 2002;105(24):2782-7.
- 60.2. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1177-84.
- 61.Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90(11):1286-90.
- 62.Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(4):346-9.
- 63.Tarim E¹, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Feb;27(2):177-82.
64. Bots ML, deJong PTVM, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements; associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:801–807.
65. Audelin MC, Genest J. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159: 497–511.
66. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiologic evidence. *Diabetologia* 2001; 44: 2107–2114.

67. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in Type II diabetes. *Circulation* 2004; 110: 214–219
68. Davis C, Gutt M, Llabre M, Marks J, O'Sullivan M. History of the gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 216–223.
69. Sator MO, Joura EA, Gruber DM, Obruca A, Zeisler H, Egarter C, Huber C. Non-invasive detection of alterations of the carotid artery in pregnant women with high frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 260–262.
70. Mackey K, Meyer MC, Stirewalt WS, Starcher BC, McLoughlin MK. Composition and the mechanics of mesenteric resistance arteries from pregnant rats. *Am J Physiol* 1992; 263: R2–8.
71. Kärkkäinen H¹, Saarelainen H, Valtonen P, Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, et al. Carotid artery elasticity decreases during pregnancy - the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Mar 6;14:98. doi: 10.1186/1471-2393-14-98.
72. Lusis, A. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
73. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
74. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow- mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
75. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
76. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649-54.
77. Thalhammer C, Balzuweit B, Busjahn A, et al. Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1173-9.
78. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-54.
79. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.

80. Willer KA, Fasching PF, Jilma B, Waldhausl W, Wagner OF. Persistent elevation and metabolic dependence of circulating E-selectin after delivery in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4117–4121.

81. Kokrdová Z, Košťál M. Lipid and lipoprotein levels in normal and complicated pregnancies. *Ceska Gynekol.* 2013 Nov;78(5):412-9.

82. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733-49.

83. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.



8. EKLER

EK-1

T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Araştırmanın Adı:“Gestasyonel diyabeti olan gebelerde 24-28 gebelik haftası ile 36-38 gebelik haftalarındaki karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması”

Araştırmanın Yürütücüsü:Yard. Doç. Dr. Gülşah BALIK

Araştırmanın Konusu/İzlenecek yöntem: Tüm gebeliklerin yaklaşık %5 -10 unda gebelik şekeri olarak bilinen gestasyonel diyabet riski bulunmaktadır. Bu hastalığın tespit edilebilmesi için tüm gebelere gebeliklerinin yaklaşık 6. ayında şeker yüklem testi yapılır. Size uygulanan 75 gr OGTT (şeker yüklem testi) testi ile gestasyonel diyabetes mellitus hastası olduğunuz tespit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu hastalığın ateroskleroz (damar sertliği) ‘ a zemin hazırladığı gösterilmiştir. Size boynunuzdan bir ultrason yapılacak ve bazı kan tahlilleri yapılarak ateroskleroz için risk altında olup olmadığınızı belirlenecektir. Ayrıca yaklaşık 2,5 ay sonra bu testler tekrarlanarak riskinizde bir artış olup olmadığı belirlenmeye çalışılacaktır.

Araştırmanın Amacı:Sizde var olduğu tespit edilen gestasyonel diyabetes mellitus hastalığının iyi tedavi edilmesi durumunda ateroskleroz (damar sertliği) zemin hazırladığı bilinen bazı parametrelerde düzelme sağlanıp sağlanamayacağını belirlemek.

Araştırmanın Süresi:1 yıl

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler:Sizden 2 kez kan alınması ve 2 kez boynunuzdan bir ultrason yapılması planlanmaktadır. Her iki işleminde size veya bebeğinize herhangi bir riski yoktur.

Alternatif Tedavi veya Girişimler:Yok

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi (Dr/Uzman vb.) Adı / Soyadı / Telefonu:

Dr. Mehmet Kağıtçı: 0505 316 28 90

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. (İsim ve imzalar ıslak kalemle yazılmalıdır)

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK2

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

KONTROL GRUBU “SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

FakültemizdeYard.Doç.Dr Gülşah BALIK'in sorumlu araştırmacısı olduğu,“**Gestasyonel diyabeti olan gebelerde 24-28 gebelik haftası ile 36-38 gebelik haftalarındaki karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması**” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı gestasyonel diabetes mellitus hastalığının iyi tedavi edilmesi durumunda ateroskleroza (damar sertliği) zemin hazırladığı bilinen bazı parametrelerde düzelme sağlanıp sağlanamayacağının belirlenmesidir.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 2 kez 10 ml kan alınmasına ve 2 kez boynunuzdan ultrason yapılmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek, 2 kez 10ml kan vermeniz ve 2 kez ultrasonla bakılmanızdır.

Vereceğiniz kanda, **hba1c, HDL, LDL, trigliserid, mikro CRP** araştırılacaktır. Boynunuzdan yapılacak ultrason ile ise arteria karotis intima media kalınlığı ölçülecektir. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Kan vermek dışında size şu tahliller yapılacaktır :: Ultrason ile arteria karotis intima media kalınlığı ölçülmesi

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

RÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Gülşah Balık 'ın sorumlu araştırmacısı olduğu tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla **“sağlıklı kontrol grubu”** olarak, 2 kez, 10 ml kan vermeyi ve 2 kez ultrasonyapılması işlemlerini kabul ediyorum.


İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Katılımcı ile görüşen Hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı: Asistan Dr. Mehmet Kağıtçı

T.C
RİZE VALİLİĞİ
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

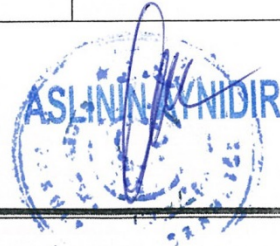
SIRA NO	Karara Esas Olan Evrakın			Mevzuun Konusu ve Özeti
	Tarih	No	Nereden Gönderildiği	
32	31/05/2012			
Toplantı Tarihi : 30/05/2012 Çarşamba Günü Saat : 16.00				
Başkanın Adı Soyadı : Doç. Dr. Hasan TÜRÜT				
Üyelerin Adı Soyadı : Prof. Dr. Davut KESKİN, Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ, Prof. Dr. Yunus SARAL, Doç. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN				
KARARIN METNİ				
<p>Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu Toplantısı, Başhekim Doç. Dr. Hasan TÜRÜT başkanlığında toplanarak aşağıdaki gündem görüşülmüştür.</p> <p>1- Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanı Dr. Osman DOĞAN'ın "<i>Stres Üriner İnkontinansta Cerrahi Dışı Tedavilerin Karşılaştırması</i>" konulu tezin etik kuruldan onay alınması kaydıyla kabul edilmesine ve tez danışmanı olarak da Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Ülkü Mete URAL'ın görevlendirilmesine;</p> <p>2- Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanı Dr. Mehmet KAĞITCI'nın "<i>Gestasyonel diabeti olan gebelerde 24-26 gebelik haftası ile 36-38 gebelik haftalarındaki carotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması</i>" konulu tezin etik kuruldan onay alınması kaydıyla kabul edilmesine ve tez danışmanı olarak da Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Gülşah BALIK'ın görevlendirilmesine;</p> <p>3- Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 28. Maddesine istinaden; 2012 Ağustos ve 2012 Eylül aylarında normal uzmanlık eğitim süreleri bitecek olan Aile Hekimliği Asistanlarımızdan Dr.Mehmet ÜNLÜSOY, Dr.İbrahim EZBERCİ ve Dr.Necati BULMUŞ'un Tez' lerinin değerlendirilmesi için Jüri Üyelerinin tespit edilmesine; Aile Hekimliği dalında üç eğitim sorumlusu bulunmadığından dolayı rotasyon yaptıkları dallardan Göğüs Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Ünal ŞAHİN, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Çiçek HOCAOĞLU ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'in Tez Değerlendire Jüri Üyesi olarak belirlenmesine;</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p>				
Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Bşk.		Prof. Dr. Yunus SARAL Dermatoloji Anabilim Dalı Bşk.		
Prof. Dr. Davut KESKİN Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Bşk. DEKAN		Doç. Dr. Emine Seda G. GÜVEN Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Bşk. (Yedek Üye)		
				

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
KARAR FORMU

(Approval Form of The University of Rize Ethics Committee for Clinical Research)

ÇALIŞMANIN ADI (Project Title)	Gestasyonel diabeti olan gebelerde 24-28 gebelik haftası ile 36-38 gebelik haftalarındaki carotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması			
SORUMLU ARAŞTIRMACI (Principal Investigator)	Yrd. Doç.Dr. Gülşah BALIK			
SOR. ARAŞT. UZMANLIĞI (Expertise/Specialisation of PI)	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.			
DİĞER ARAŞTIRMACILAR (Other Researchers)	1. MEHMET KAĞITCI	2. SABRİ OĞULLAR		
	3. HÜSEYİN ÜNAL	4. _____		
SOR. ARAŞT. BULUNDUĞU MERKEZ/BÖLÜM/AB.D (Division/Unit of PI)	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER (Participating Centers)	TEK MERKEZ One (Establishment) <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ (Multicentre) <input type="checkbox"/>	ULUSAL (National) <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI (International) <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER (Documents Assessed)	BELGE ADI (Documentations)	TARİHİ (Date)	NO (Number)	DİLİ (Language)	
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER (Documents Assessed)	Araştırma Protokolü (Study Protocol)	18.06.2012	119	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Volunteer Approval Form)		Var (Available)	Yok (None)	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	English <input type="checkbox"/>
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	English <input type="checkbox"/>
Olgu Rapor Formu (Clinical Evaluation Form)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	English <input type="checkbox"/>
Araştırma Broşürü (Research Pamphlet)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/>	English <input type="checkbox"/>	
VARSA DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER (Other Assessed Documents, if available)	BELGE ADI (Nature of Documents)				
	Türkçe Etiket Örneği (Label Example in Turkish)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Sigorta (Insurance)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Araştırma Bütçesi (Project Cost)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Biyolojik Materyel Transfer Formu (Biologic Material Transfer)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Hasta Kartı/Günlükleri (Patient Record/Logs)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	İlan (Declaration/Announcement)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Yıllık Bildirim (Annual Feedback)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Sonuç Raporu (Reporting of Results)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Çalışmanın bitiminden en geç üç ay içerisinde bildirilmelidir (Must be reported within three months of the end of the study)	
	Güvenlilik Bildirimleri (Safety Documents)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer: Other	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			



Çalışma için alınan etik kurul kararı

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
KARAR FORMU
(Approval Form of The University of Rize Ethics Committee for Clinical Research)

ÇALIŞMA ESASI (Essence of Study)	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (Guidance for Clinical Trials and Good Clinical Laboratory Practice Guidelines)				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: (President)	Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ				
KARAR BİLGİLERİ (Decision Explanations)	Karar No(Decision No): 2012/107	Tarih (Date):13.07.2012			
	Yukarıda bilgileri verilen Yrd.Doç.DR. Gülşah BALIK sorumluluğunda yürütülen (119) nolu "Gestasyonel diabeti olan gebelerde 24-28 gebelik haftası ile 36-38 gebelik haftalarındaki carotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması" başlıklı klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının oy birliği/salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				
VARSA ŞERH GEREKÇESİ (Declaratory Clause)	_____				
DECISION INFORMATION	The above study has been approved by The University of Rize Medical School Ethics Committee for Clinical Research				
	Kabul <input checked="" type="checkbox"/> Accepted		Kabul edilmedi <input type="checkbox"/> Rejected		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *
Prof.Dr. Mustafa DURMUŞ	Göz Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr. Leyla KARAOĞLU	Halk Sağlığı	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Zihni ACAR YAZICI	Tıbbi Mikrobiyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr.Durdu ALTUNER	Tıbbi Farmakoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr.Ali ASLAN	Fizyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Aziz GÜMÜŞ	Göğüs Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Selim DEREÇİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Aynur KIRBAŞ	Tıbbi Biyokimya	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Kemal TÜRKYILMAZ	Göz Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal ZORBA	Üroloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Yıldray KALKAN	Histoloji ve Embriyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Av. Tolgahan ŞAFAK	Hukuk	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Müdür Temel LATİFOĞLU	İktisat	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Hemşire Melek KAMACI	Hemşirelik	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Hemşire Aynur YILMAZ	Hemşirelik	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>

* :Toplantıda Bulunma: Yalnızca toplantıya katılan üyelerin imzası alınacaktır.