



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ YAPILACAK GEBELERDE
STRES BELİRTECİ OLARAK TÜKÜRÜK ALFA AMİLAZ ÖLÇÜMÜ

UZMANLIK TEZİ
Mustafa Melih ERKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, tez danışmanım Prof. Dr. Naci Kemal Kuşçu'ya, burada bulunduğum süre içerisinde bilgilerini ve desteklerini benden hiç esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Faik Mümtaz Koyuncu ve Prof. Dr. Hasan Tayfun Özçakır'a, tezimin yazımı, planlanması ve tamamlanmasında büyük emeği olan Doç. Dr. Aslı Göker'e, meslek hayatım için en değerli bilgileri öğrendiğim ve deneyimlerini benimle paylaşan diğer hocalarım Prof. Dr. Semra Oruç Koltan, Prof. Dr. Tefik Güvenal, Prof. Dr. Yeşim Baytur, Doç. Dr. Yıldız Uyar ve Yrd. Doç. Dr. Burcu Artunç Ülkümen'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve büyük onur duyduğum başta Dr. Esat Çalık olmak üzere tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, her türlü desteği ile hep yanımızda olan Uzm. Dr. Pınar Solmaz Hasdemir'e, tüm bu süreçte kliniğimizi güzelleştiren ve destekleri ile bizi büyük bir aile yapan klinik çalışanlarımıza en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kendisi şu an çok uzaklarda da olsa bu mesleği yaparken yol göstericim olan Op. Dr. Özer Birge'ye çok teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi yine ayakta durmamı sağlayan, bu tezin yazımında benden daha fazla emeği olan, gebe haliyle tüm gecelerini, yeni doğum yaptığında ise kucağında bebeğimiz ile bütün saatlerini bu tezin bitmesi için bana ayıran, varoluşu ile varoluşumu sağlayan değerli eşim, kıymetlim Dr. Ceren Erkan'a ve gazını çıkarmamız gerekirken kucağımızda bizle birlikte bilgisayar başında olan, daha bir haftalık olmasına rağmen tezin en önemli noktalarında açıklığını ve ağlamasını belki de bizim için bastırarak usulca yanımızda duran hayatımızın anlamı kızımız Arya'ya en derin sevgimi ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMA LİSTESİ

a.	: Arteria
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DM	: Diyabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HAD	: Hastane Anksiyete ve Depresyon
HHA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal
IADPSG	: Uluslararası Diyabet Birliği Gebelik Çalışma Grubu
Ig	: İmmünglobulinler
n.	: Nervus
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
STAI	: Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği
tAA	: Tükürük Alfa Amilazı
TSST	:Trier Sosyal Stres Testi
v.	: Vena
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL ADI	SAYFA
Şekil 1. Tükürük bezlerinin anatomisi	4
Şekil 2. Tükürük bezinin histolojik yapısının şematik çizilimi	6
Şekil 3. Üç büyük tükürük bezinin komponentlerinin karşılaştırılması	6
Şekil 4. Tükürüğün görevleri	10
Şekil 5. Amilaz örnekleri ortalama değerleri	33
Şekil 6. Gestasyonel diyabetes mellitusu olan ve olmayan gebelerin ortalama amilaz değerleri	34

TABLO LİSTESİ

TABLO ADI	SAYFA
Tablo 1. Tükürük bileşenleri	8
Tablo 2. Uyarılmamış tükürük bileşenlerinin ortalama değerleri	9
Tablo 3. Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri	15
Tablo 4. Bazal ve stres bağıntılı tükürük alfa amilaz aktivitesinin belirleyicileri	21,22,23
Tablo 5 . Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanı kriterleri	24
Tablo 6 . Gebelerin çalışmaya alınma kriterleri	25
Tablo 7 . Tükürük toplanması öncesi öneriler	26
Tablo 8. Çalışmaya katılan gebelerin eğitim durumuna göre dağılımı	30
Tablo 9 . Çalışmaya katılan gebelerin mesleklere göre dağılımı	30
Tablo 10. Çalışmaya katılan gebelerin gelir durumuna göre dağılımı	30
Tablo 11. Çalışmaya katılan gebelerin gravida durumuna göre dağılımı	31
Tablo 12. Çalışmaya katılan gebelerin önceki gebeliklerdeki öykülerine göre dağılımı	31

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi	3
2.1.1. Küçük Tükürük Bezleri (Glandula Salivariae Minores)	3
2.1.2. Büyük Tükürük Bezleri (Glandula Salivariae Majores)	3
2.1.2.1. Kulak Altı Tükürük Bezleri (Glandula Parotidea)	4
2.1.2.2. Çene Altı Tükürük Bezleri (Glandula Submandibularis)	5
2.1.2.3. Dil Altı Tükürük Bezleri (Glandula Sublingualis)	5
2.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi	5
2.3. Tükürük Salgılanması ve Tükürük Salgılanmasının Kontrolü	7
2.3.1. Tükürük Sentezi ve Salgılanması	7
2.3.2. Tükürük Salgılanmasının Kontrolü	7
2.4. Tükürük İçeriği	8
2.5. Tükürük Fonksiyonları	9
2.6. Tükürük Alfa Amilazı	10
2.6.1. Tükürük Alfa Amilazı ve Pankreatik Amilaz	10
2.6.2. Tükürük Alfa Amilazının Sekresyonu.....	11
2.6.2.1. Tükürük Alfa Amilaz Sekresyonunda İnsan Çalışmaları.....	11
2.7. Stres	13
2.7.1. Stres Kavramı.....	13
2.7.2. Organizmanın Strese Karşı Tepkisi ve Stres Fizyolojisi	13
2.7.3. Gebelikte Stres.....	16
2.7.4. Stres ve Tükürük Alfa Amilaz İlişkisi	19
2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR :	30
V. TARTIŞMA	36
VI. SONUÇ	46
VII. ÖZET	47
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	48
IX. EKLER.....	49
X. KAYNAKLAR	59

I. GİRİŞ

Aslında her şey 1970 yılında Brown'un büyük varsayımı ile birlikte başladı. Tükürük parametrelerindeki değişiklikler psikopatolojik hastalıkların sınıflandırılmasında ve belirlenmesinde rol oynayabilir (1). Bu durum halen günümüzde birçok araştırmacı için ilham kaynağı olmaktadır. Özellikle son yıllarda tükürükte yeni biyolojik belirteçlerin saptanması bu çalışmaları hızlandırdı. İlk olarak Kirschbaum ve Hellhammer özellikle tükürük kortizol ve dehidroepiandrosteron üzerinde incelemelerde bulundular (2). Tükürükteki kortizolun yenidoğan ve infantlarda psikonöroendokrin bir belirteç olarak kullanılabileceğini, hatta zamanla Kirschbaum ve arkadaşları bu iki belirteç dışında başka birtakım belirteçlerin de psikonöroendokrin araştırmalarda fizyolojik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösterdi. Bundan sonra özellikle bu konudaki araştırmalar stres üzerine yoğunlaştı. Bilindiği gibi stresi araştırmak araştırmacılar için uzun yıllardır ilgi çekici bir konudur. Stres konusundaki araştırmalar laboratuvarlarda veya saha çalışması olarak yapılabilmektedir. Ancak her ne şekilde olursa olsun bu araştırmalarda stres ile değişebilen, geçerliliği ve güvenilirliği olan birtakım belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu belirteçleri bulmak ise oldukça zordur. Çünkü özellikle kullanacağınız belirteçler basit şekilde elde edilebilmeli, kolayca çalışılabilmesi ve toplanma sürecinde kendisi stres yaratıcı bir faktör olmamalıdır. Bu nedenle yıllardır stres bağımlı değişiklikleri saptamak amacı ile birçok belirteç bulunmuş; bunların bir kısmının kullanımı zamanla terk edilirken bir kısmı ise günümüze kadar ulaşmıştır. Vücuttaki stres bağımlı değişiklikleri belirlemedeki bu parametrelerden bir tanesi de tükürük alfa amilazı (tAA)'dır (3).

Tükürük alfa amilazı nişasta ve glikojeni glukoz ve maltoza parçalayan bir enzimdir. Oral kavitedeki tükürük bezlerinden salgınır. Tükürük salgısı ve dolayısı ile de tAA'nın salgınımı otonom sinir sistemi kontrolündedir. Yapılan

alışmalar hem sempatik hem de parasempatik aktivasyon ile salınımının kontrol edildiğini gösterse de özellikle sempatik aktivasyon ön plandadır.³ Bu nedenle stres bağımlı bir değişken olarak tAA ölçülebilir. Fiziksel aktivite ve maruz kalınan fiziksel streste tAA salınımı artmaktadır (4). Bunun yanı sıra akut ve kronik psikojenik streste, posttravmatik stres bozukluğunda ve anksiyete bozukluklarında da salınımı artar (5).

Bizim bu araştırmadaki amacımız; oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılacak gebelerdeki psikojenik stres düzeyini tAA'yı kullanarak belirlemek ve bunun ilişkili olabileceği faktörleri saptamaktır. Aynı zamanda artmış stres dolaylı olarak artmış sempatik aktivasyonu gösterecek ve mevcut stresin yaratmış olduğu değişikliklerin kan şeker regülasyonuna etkisi hakkında fikir verecektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi

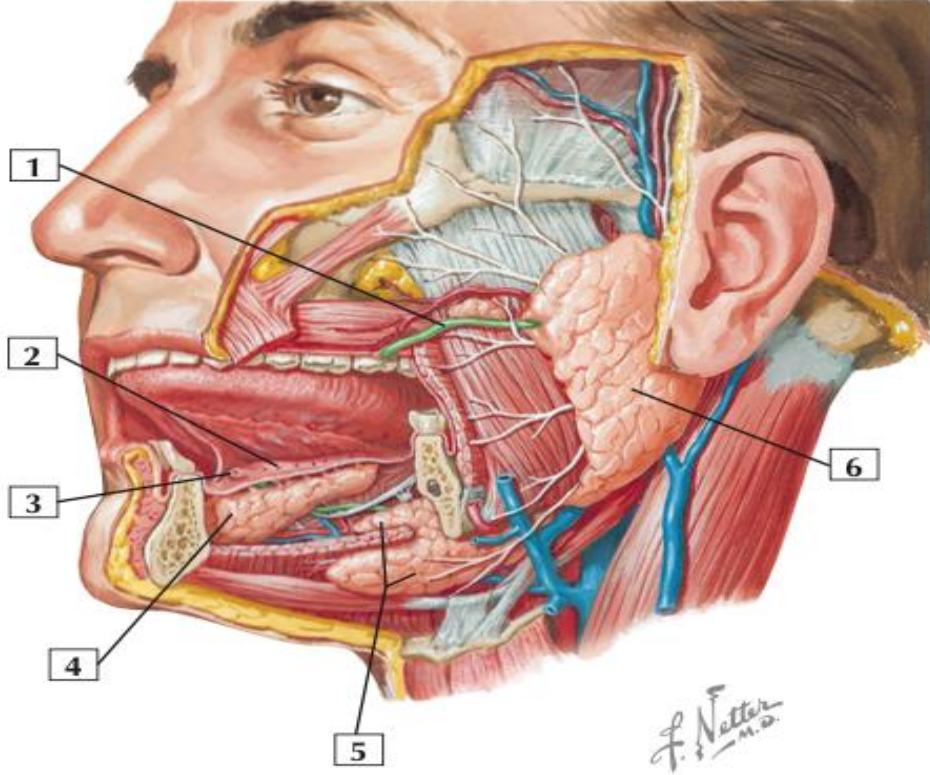
Tükürük bezleri ağız boşluğunda mukoza altında yerleşim gösteren bezlerdir. Tükürük bezleri büyük ve küçük tükürük bezleri olarak ikiye ayrılır. Bunlar; sayıları 500-600 kadar glandula salivariae minores adı verilen küçük tükürük bezleri ve üç çift glandula salivariae majores adlı büyük tükürük bezleridir (6).

2.1.1. Küçük Tükürük Bezleri (Glandula Salivariae Minores)

Küçük tükürük bezleri oral kavite ve farenks olmak üzere tüm üst sindirim ve solunum yolu mukozası altında yaygın olarak yerleşir. Küçük tükürük bezleri ağız içinde; yanaklarda (glandula buccales), dudaklarda (glandula labiales), damaklarda (glandula palatinae) ve dilde (glandula linguales) bulunur. Küçük tükürük bezlerinin birçoğu parasempatik olarak lingual sinir yoluyla innerve olur. Damaktaki küçük tükürük bezleri ise sfenopalatin gangliyonundan palatin sinir yoluyla innerve olur (7).

2.1.2. Büyük Tükürük Bezleri (Glandula Salivariae Majores)

Parotis (glandula parotidea), submandibular (glandula submandibularis) ve sublingual (glandula sublingualis) olmak üzere üç çift büyük tükürük bezi vardır. Bu üç bez tükürük üretiminde ana role sahiptir. Major tükürük bezlerinin anatomik yerleşimleri Şekil 1'de gösterilmiştir (8).



Şekil 1. Tükürük bezlerinin anatomisi (1-Duktus Parotikus 2-Plika Sublingualis 3-Sublingual Karinkül ve Duktus Submandibularis 4-Glandula Sublingualis 5-Glandula Submandibulare 6-Glandula Parotidea) (8)

2.1.2.1. Kulak Altı Tükürük Bezleri (Glandula Parotidea)

Parotis bezi insanlardaki en büyük tükürük bezidir. Parotis bezi seröz yapıda bir bez olup, oldukça sulu ve saydam yapıda salgı üretir. Parotis bezinin salgı granülleri proteinden zengin olup, yüksek amilaz aktivitesi gösterir (9). Parotis bezinin salgısını vestibulum orise boşaltan kanal stenon kanalıdır. Parotis bezi arteria (a.) carotis externanın dalları olan, a. temporalis superficialis ve a. maxillaristen beslenir. Parotis bezinin venleri vena (v.) retromandibularis ve v. jugularis externaya dökülür. Parotis bezi otonom sinir sistemi tarafından innerve olur. Ganglion oticumdan çıkan postgangliyonik parasempatik lifler nervus (n.) auriculotemporalis içinde parotis bezine gelir ve bezin salgısını vazodilatör etki ile artırır. Sempatik

sinir lifleri ganglion cervicale superiordan gelir, postgangliyonik lifler bezin salgısını vazokonstrüktör etki ile azaltır (6).

2.1.2.2. Çene Altı Tükürük Bezleri (*Glandula Submandibularis*)

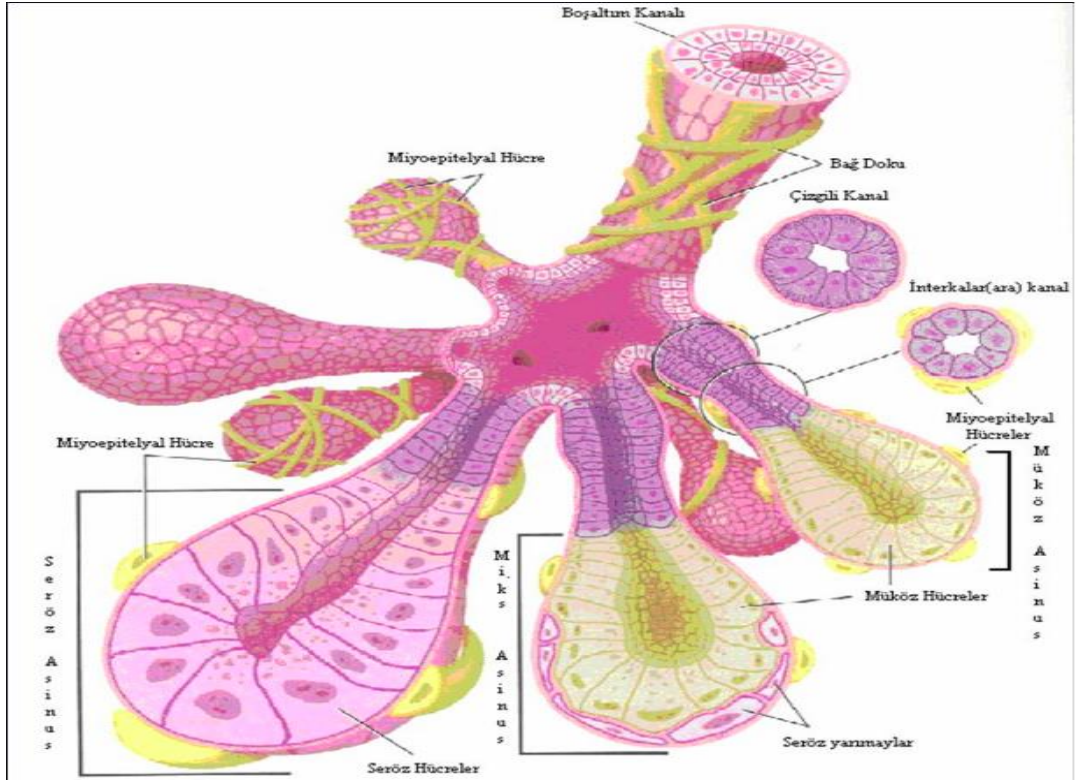
Submaksiller bez olarak da adlandırılır. Submandibular bez, seröz özelliği fazla olan mikst tipte bir bezdir. Submandibular bez Wharton kanalı ile cavitas oris propriaya açılır (7). Submandibular bez arterlerini a. lingualis ve a. facialisin submental dallarından alır. Submandibular bezin venleri ise arterler ile birlikte seyredip, v. facialis ve v. lingualise açılır. Ganglion submandibulareden çıkan postgangliyonik parasempatik sinir lifleri bez salgısını artırır. Ganglion servikale superiordan çıkan postgangliyonik sinir lifleri sempatik aktivasyon ile bezin salgısını azaltır.

2.1.2.3. Dil Altı Tükürük Bezleri (*Glandula Sublingualis*)

Büyük tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Sublingual bezler 10 tane küçük duktus (Rivinius duktusları) tarafından drene edilir ve ağız tabanında plika sublingualislerde boşalır. Ön kanalların birkaçı birleşerek ortak bir kanal oluşturup, Wharton kanalına dökülür.

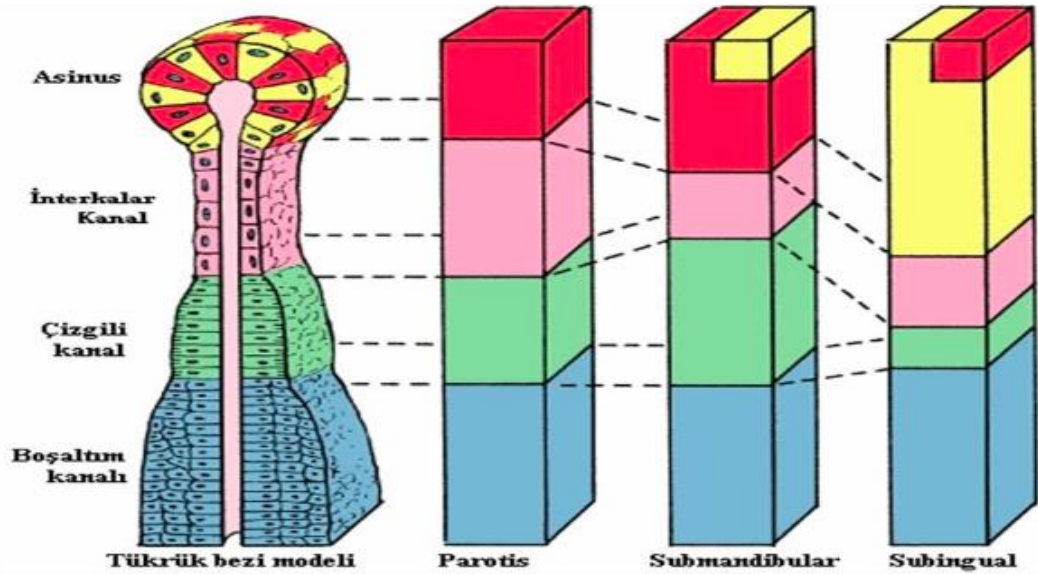
2.2. Tükürük Bezlerinin Histolojisi

Tükürük bezleri çok sayıda sekretuar birimin bir araya gelmesi ile karakterize birleşik ekzokrin tübüloasiner bezlerdir (10). Tükürük bezlerinin histolojik yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir (11,12).



Şekil 2. Tükürük bezinin histolojik yapısının şematik çizilimi (11)

Tükürük bezleri sekretuar birimlerin baskınlığına göre seröz, müköz ve mikst olmak üzere üç grupta sınıflandırılır (12). Şekil 3'te bu sınıflama gösterilmektedir (12).



Şekil 3. Üç büyük tükürük bezinin komponentlerinin karşılaştırılması (Sarı renk müköz hücreyi, kırmızı renk seröz hücreyi tanımlamaktadır.) (12)

2.3. Tükürük Salgılanması ve Tükürük Salgılanmasının Kontrolü

2.3.1. Tükürük Sentezi ve Salgılanması

Tükürük salgılanması iki aşamalıdır. Birinci aşamada asiner hücreler primer tükürüğü üretir. Primer tAA ve/veya müsin içeren ve iyon konsantrasyonu plazmaya benzeyen izotonik bir sıvıdır. Tükürük sentezlendikten sonra uygun uyarıya alana kadar apikal stoplazmadaki membrana bağlı salgı granüllerinde depolanır. Sempatik nörotransmitter olan norepinefrin uyarısı ile ekzositoz yoluyla lümene boşalır (13). İkinci aşamada ise primer tükürük, kanallardan geçerken elektrolitlerin sekresyonu ve geri emilimi ile değişikliğe uğrar. Kanal hücreleri Na^+ ve Cl^- iyonlarını absorbe ederken K^+ ve HCO_3^- iyonlarını salgılar.

2.3.2. Tükürük Salgılanmasının Kontrolü

Tükürük bezlerinin fonksiyonu otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Medulladaki salgı merkezi salgılama olayını yönlendirir. Parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinin uyarımı sonucu salgılanan tükürüğün miktarı ve içeriği farklı olmasına rağmen, her iki sistemin de tükürük salgılanmasına yol açtığı kabul edilmektedir. Ancak parasempatik sinirlerin tükürük salgılanmasında etkisi daha fazladır. Tükürük bezlerinde parasempatik uyarı bez salgısını arttırarak organik madde içeriği az, bol miktarda sulu bir sekresyon salgılanmasına neden olurken; sempatik innervasyon salgıyı azaltıp, organik maddeden zengin, az miktarda visköz bir tükürük salgılanmasına neden olur.

Tükürük salgılanmasında, gerek akım hızı gerekse de şimik özellikler yönünden büyük farklılıklar olabilir. Tükürük salgı hızı ve şimik yapısı; yaş, cins, uyku, ışık, gebelik, egzersiz, diyet, dehidratasyon, emosyonel etkenler, enfeksiyon hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, kullanılan ilaçlar, uyarıların cinsi ve uygulanış şekli gibi durumlara göre değişiklik gösterir. Çiğneme etkinliği tükürük salgısında en kuvvetli uyarıcıdır. Stres ve korku

ise hem tükürük salgısını hem de akış hızını azaltır. Gebelikte tükürük akış hızında hafif artma görülür.

2.4. Tükürük İçeriği

Normal tükürük renksiz, saydam, visköz ve tatsızdır (14). Tükürüğün yoğunluğu 1003-1009 gr/ml arasında değişir. Erişkinde 1000-1500 ml tükürük salgılanır. Sindirim fonksiyonunda rolü olan ve birçok fonksiyonel immün maddeyi içeren tükürük makromoleküller ve su olmak üzere iki ana komponentten oluşur. Tükürüğün %99'unu su, %1'ini ise inorganik iyonlar, salgısal glikoproteinler, serum elemanları ve enzimler oluşturur. Tükürük bileşenleri tablo 1'de ve uyarılmamış tükürük bileşenlerinin ortalama değerleri tablo 2'de gösterilmiştir (15,16). Müsin, rodenüller, glikoproteinler, maltaz, mukopolisakkaritler tükürüğün organik maddelerini oluştururlar. Tükürükte amilaz, muramidaz (lizozim), laktoferrin, maltaz, alkalin ve asit fosfataz, adenosin trifosfataz, peroksidaz, laktoperoksidaz, kallikrein, laktat dehidrogenaz enzimleri bulunur (14).

Tablo 1. Tükürük bileşenleri (15)

Tükürük Bileşenleri	
Volüm	1000-1500 ml/gün
pH	6,7-7,4
Elektrolitler	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , HPO ₄ ²⁻
Salgı Proteinleri	Amilaz, lipaz, prolinden zengin protein, müsin, histatin, peroksidaz, sistatin, lizozim, kallikrein
İmmünglobulinler (Ig)	Sekretuar IgA, IgG, IgM
Küçük organik moleküller	Glukoz, aminoasit, üre, ürik asit ve lipitler
Diğer komponentler	Epitel büyüme faktörü, insülin, siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağlayan proteinler ve serum albumin

Tablo 2. Uyarılmamış tükürük bileşenlerinin ortalama değerleri (16)

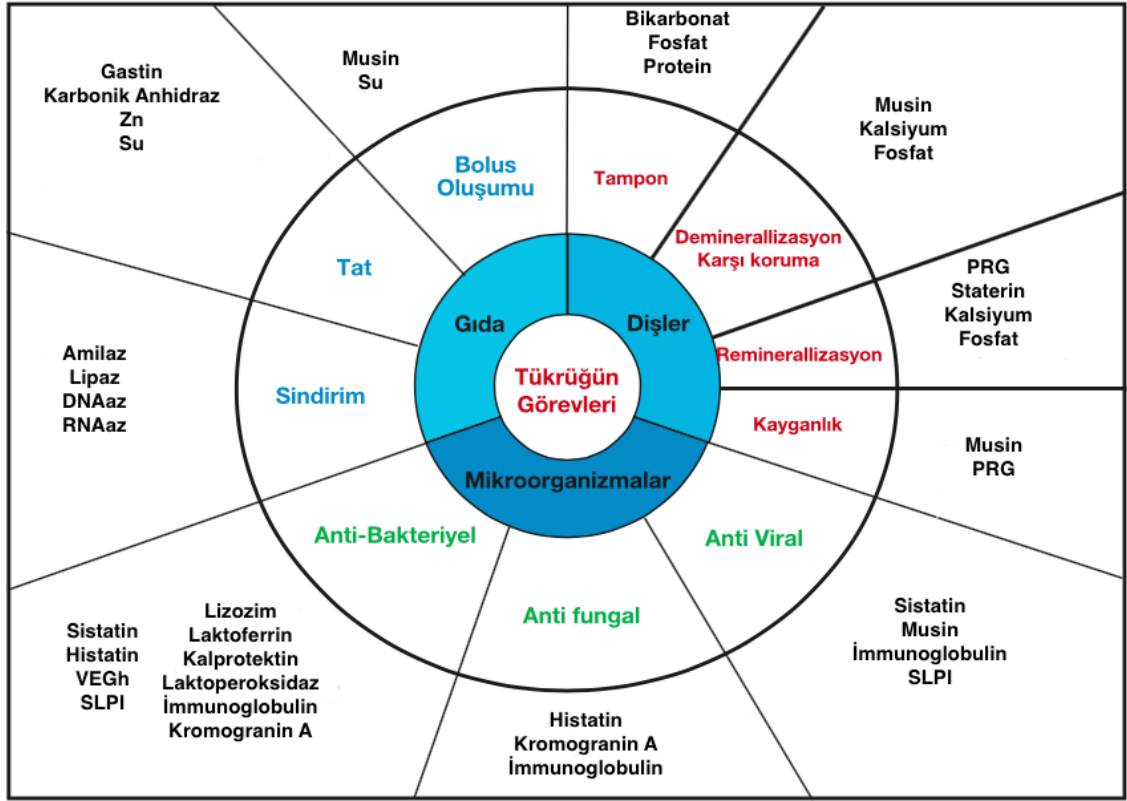
Tükürük Bileşimi (mg/100 ml)			
Organik Bileşenler		İnorganik Bileşenler	
Protein	220	Sodyum	15
Amilaz	38	Potasyum	80
Lizozim	22	Tiyosiyanat	
IgA	19	- Sigara İçenler	9
IgG	1,4	-Sigara İçmeyenler	2
IgM	0,2	Kalsiyum	5,8
Glukoz	1,0	Fosfat	16,8
Üre	20	Klorür	50
Ürik Asit	1,5	Florür	0,028
Kreatinin	0,1		
Kolesterol	8		
c AMP	7		

2.5. Tükürük Fonksiyonları

Tükürüğün ana görevi yiyeceklerin sindirilmesine yardım etmek ve sindirim kanalının girişi bölgesinin korunmasıdır. Kuru yiyecekler tükürük yardımı ile yumuşatılır ve sulandırılır, ağız mukozasının ıslatılması ile çiğneme ve yutma işlemi kolaylaştırılmış olur. Tükürük salgısında bulunan alfa amilaz karbonhidratların, lingual lipaz trigliseridlerin sindirimine yardımcı olur. Tükürük gıda maddelerini çözüldüğünden tat tomurcuklarında bulunan reseptörler ile tadın alınmasını kolaylaştırır (12). Tükürük ağız içerisindeki mekanik temizliği kolaylaştırır. Sekretuar IgA ise tükürüğün en büyük immünolojik komponenti olup, mukoza yüzeylerinde virüsleri nötralize eder. Bakterilerin konak dokulara yapışmasını zorlaştırır. Ayrıca lizozim, peroksidaz, laktoferrin, prolinden zengin glikoproteinler ve aglütininler antimikrobiyal etkiye sahiptir. Tükürükteki bazı proteinler diş yüzeyine yapışarak ince bir film tabakası oluşturur. Bu proteinlerin bir kısmı

kalsiyum bağlayarak diş yapısını korurken, bazıları ise bakterilerin tutunmasını sağlayarak plak oluşmasına neden olur. Tükürük bileşiminde bulunan karbonik asit- bikarbonat sistemi ve fosfat tamponlama görevlerini sağlar (12).

Tükürüğün görevleri ve bu görevlerin gerçekleştirilmesinde rol oynayan bileşenler Şekil 4'te gösterilmiştir (17).



Şekil 4. Tükürüğün görevleri (17)

2.6. Tükürük Alfa Amilazı

2.6.1. Tükürük Alfa Amilazı ve Pankreatik Amilaz

Tükürük alfa amilazı tükürük içerisindeki önemli enzimlerdendir. Enzim ilk olarak 1831 yılında Leuchs tarafından tükürük içerisinde gösterilmiştir (18). Tükürük alfa amilazı iki izoenzimden oluşmaktadır. Bir tanesi glikozile

halde bulunurken, diğ er enzim karbonhidrat içermemektedir. Enzimin yaklaşık %80'i parotis bezinden salgılanır (18,19). Tükürük alfa amilazı, nişastanın alfa 1,4 glikozid bağlarını glikoz ve maltoza hidrolize eden kalsiyum içeren bir metalloenzimdir. Dolayısıyla alfa amilaz oral kavitede çözünmez halde olan nişastayı daha küçük sindirilebilir parçalara ayırarak sindirimini başl amasından sorumludur. Tükürük alfa amilazı midede gastrik asit ile inaktive olur. Streptokokların hidroksiapatite yapışmasını engeller. Dişler üzerindeki karbonhidrat birikintilerini uzaklaştırır (20).

Alfa amilaz formu insanlarda ve diğ er memelilerde bulunan amilazın ana formudur. İnsanlar ve memeliler dışında tAA besin deposu olarak nişasta içeren tohumlarda bulunabilir ve birçok mantar tarafından da alfa amilaz salgılanabilir. Pankreas amilazı da polisakkaritlerdeki alfa 1,4 glikozid bağlarını hidrolize eder ve sonuçta maltoz, izomaltoz ve 3-8 glukozil kalıntısı içeren limit dekstrinleri oluşturur.

2.6.2. Tükürük Alfa Amilazının Sekresyonu

Asiner hücrelerden tükürük bileşenlerinin salınması nöronal uyarının kontrolü altındadır. Tükürük alfa amilaz sekresyonu için ana uyarıcı, klasik nörotransmitterler ve vazodilatör intestinal peptit gibi spesifik biyoaktif peptitlerdir.

2.6.2.1. Tükürük Alfa Amilaz Sekresyonunda İnsan Çalışmaları

Speirs ve arkadaşları sempatik yanıtı değerlendirmek amacıyla bir model oluşturmuş ve hastaları ikiye ayırmıştır. Bir grubu beline kadar 4-5 derece soğuk suya daldırılmış, diğ er grubu ise beta adrenerjik bloker olan izoprenalin ve propranolol uygulamıştır. Soğuk suya daldırılan ve izoprenalin uygulanan grupta parotis bezinde tAA konsantrasyonları artmış, propranolol uygulanan grupta ise azalmıştır. Bu sonuçlar insanlarda tAA sentezinin sempatik sinir sistemi kontrolünde olduğunu gösteren ilk sonuçlardır (21). Hayvan deneylerinde de görüldüğü gibi beta adrenerjik reseptör uyarımı tAA sentezi ve salınımını düzenler. Laurikainen ve

arkadaşları, 1988 yılında sıklıkla kullanılan beta bloker ajan olan timolol maleatin sağlıklı popülasyonda tükürük sekresyon kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmıştır. İlaç alımından sonra parotis salgısındaki alfa amilaz konsantrasyonlarının azaldığını görmüştür (22).

Bir diğer araştırmacı Nederfors ise selektif beta-1 antagonist atenolol ve nonselektif beta antagonist olan propranololun terapötik dozlardaki etkisini incelemiştir. Atenololün parotis bezindeki amilaz düzeylerinde sabah saatlerinde, submandibular ve sublingual bezlerdeki amilaz düzeylerinde ise hem sabah, hem öğle saatlerinde azalmaya sebep olduğunu bulmuştur (23). Daha sonraki yıllarda selektif beta antagonistlerin hipertansiyon üzerinde etkileri araştırılırken tükürük salgısı üzerine olan etkileri de gözlenmiş ve bulgular fare deneylerindeki sonuçlarla uygun saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar insanlarda tAA sekresyonunda beta adrenerjik mekanizmanın ana mekanizma olduğunu bir kez daha göstermiştir. 2006 yılına gelindiğinde van-Stegeren ve arkadaşları plasebo kontrollü ve çift-kör bir çalışma tasarlamış, propranolol kullanarak stres-rest durumunu incelemiştir. Strese maruz kalan plasebo grubunda tAA salınımı anlamlı derecede artarken, propranolol kullanan grupta tAA yanıtı zayıf kalmıştır (24). Son olarak Ehlert ve arkadaşları 2006 yılında tAA salınımindaki artışın noradrenerjik sinyaller üzerinden santral sinir sisteminde sempatik ve parasempatik sistem ile stres arasındaki ilişkiyi yansıtabileceğini göstermiştir. Bu varsayımı kanıtlamak için yohimbin adlı alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti uygulamışlar; randomize, plasebo kontrollü bir çalışma düzenlemişlerdir. Sonuçlar göstermiştir ki; yohimbin kullanan grupta plaseboya göre ciddi oranda tAA salınımı artar (25).

Özetle hayvan ve insan araştırmaları tAA salınımlarında otonom sinir sisteminin çok önemli bir rol üstlendiğini göstermiş, bunu da alfa adrenerjik ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden gösterdiğini kanıtlanmıştır. Bu bulgular tAA'nın otonomik aktivasyonun indirek bir göstergesi olduğunu kanıtlamıştır.

2.7. Stres

2.7.1. Stres Kavramı

Stres fizik biliminde maddenin kendi üzerine uygulanan güce gösterdiği tepki anlamında kullanılır. Tıbbi anlamda stres; kişi üzerinde hem fizyolojik, hem psikolojik, hem de biyokimyasal etkiler yaratan, baskı oluşturan dış uyaranlar sonucunda ortaya çıkan durum için kullanılan bir terimdir (26).

Stres vericileri fizyolojik (travma, sıcak, soğuk gibi), psikolojik (duygusal gerilimler, iç ve dış çatışmalar, eş problemleri) veya sosyal (çevre etkenleri, kültürel değişim gibi) içerikli olabilir. Selye; fiziksel, kimyasal ve ruhsal zararlı yüklenmelere yol açan faktörleri stres faktörleri olarak tanımlamıştır (27). Stres faktörleri (stressörler) geniş kapsamlıdır. Soğuk, sıcak, X ışınları, azalmış oksijen kaynağı, travma, cerrahi ve medikal tedavi, enfeksiyonlar, malnütrisyon, ağrı, obezite, yaşlılık, adrenalin, insülin, tüberküloz basili, uzamış kas egzersizleri, depresyon, anksiyete, kızgınlık, bağımlılıklar stres faktörlerinin ancak birkaç tanesini oluşturmaktadır (28).

Dış çevrede veya vücudun kendisinde bir değişiklik sonucu hücrede veya doku sıvısında meydana gelen kimyasal veya fiziksel dengesizlik fizyolojik stres olarak tanımlanır. Fizyolojik stresin üç bileşeni vardır. Bunlar; ekzojen veya endojen stres faktörleri, stres faktörlerinin oluşturduğu kimyasal veya fiziksel dengesizlik ve vücudun buna adaptasyon cevabıdır (27).

2.7.2. Organizmanın Strese Karşı Tepkisi ve Stres Fizyolojisi

Araştırmalar stresin fizyolojik, endokrinolojik, immünolojik ve davranışsal değişiklikler yaparak beynin temel rol oynadığı homeostatik mekanizmaları etkilediğini göstermektedir (29). Organizmanın tehdit durumunda olduğu stres karşısında insanlarda ruhsal, sosyal, fiziksel, psikolojik stres belirtileri ortaya çıkabilir. Stres yaratan durum algılandığı anda, adrenal medulladan adrenalin salgılanır; bu da birçok fiziksel değişiklik ortaya çıkarır. Pupillalarda göze daha çok ışık girmesi ve kişinin

daha iyi görebilmesi için midriyazis oluşur. Gastrointestinal salgıların azalması, ağız kuruluğu ve bunun sonucu olarak sindirim sisteminde hipomotilite oluşur. Bu şekilde gastrointestinal sistem kan hacmini kaslara ve beyine yönlendirir. Harekete geçmeye hazırlık için boyun ve omuz kaslarının tonusu artar. Kaslara daha çok oksijen gitmesini sağlamak için takipne olur, vücudun eski ısısına dönmesi için kişi daha çok terler (29). Karaciğerde kaslara ani bir enerji akımı sağlamak için glukoneogenez artar.

Vücutta stresli uyarılara yanıt olarak bir dizi olay başlatılır (30). Stres yanıtı santral sinir sistemi ve endokrin sistemlerce başlatılır. Stres sırasında vücutta kortizol, endorfin, katekolamin, büyüme hormonu, prolaktin, testosteron gibi birçok hormon yanıtı olur. Tekrarlayan kısa veya uzun süreli streslere uyumda postsinaptik 5-hidroksitriptamin seviyelerinin artmasının gerekli olduğu da bulunmuştur(31). Tiroid hormonu stres döneminde baskılanmıştır, ayrıca üreme ve büyüme durmuştur ve bu olaylar stres süresince enerjinin korunumuna yardımcı olur (32).

İnsanlarda yapılan stres çalışmasında iki primer endokrin sisteme karşı bir ilgi oluşmuştur. Bunlar, kortizol salgılanması ile hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) sistem ve katekolamin salgılanması ile sempatik adrenomedüller sistemdir (33).

Hipotalamus paraventricüler nükleus nöronlarından kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) konsantrasyonunun artışı HPA ekseninin aktivasyonunu sağlar. İnterlökin-1 gibi proenflamatuvar sitokinler HPA eksenini aktive edebilir ve bir geri besleme döngüsüne neden olabilir.

CRH ön hipofiz bezini etkileyerek kortikotropik hücrelerden adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılatır. ACTH adrenal korteks üzerine etki eder ve glukokortikoid hormonun üretimine ve salgılanmasına neden olur (26,34,35). Glukokortikoid seviyesi yükseldiği zaman hipotalamus, hipokampüsteki ve hipotalamustaki kortikosteroid reseptörler yoluyla CRH ekspresyonunu baskılar. Bu negatif geribildirim HPA ekseninin aktivitesinin durmasında büyük önem taşır (35).

Glukokortikoidler protein ve yağlara etki ederek glukozu dönüştürüp, kan şekerinin artmasına yol açmakta ve böylece vücut sistemleri tehditten uzaklaşmak veya tehdiye karşı koymak için bireye daha fazla enerji

yaratmaktadır. Görsel kavramayı artırmak için göz bebekleri büyüme, gastrointestinal ve genitoüriner sistem yavaşlamakta; kusma, iştah kaybı, diyare, konstipasyon ve ağız kuruluğuna yol açmaktadır (36). Beyne giden kan akışının artması sonucu bireyde ruhsal uyanıklık artmakta, terleme ve menstrual değişiklikler görülmektedir.

Sempatik sinir sistemi aktive eden ikinci en önemli yol, stresin otonom sinir sisteminin sinir liflerini aktive etmesidir. Stresle birlikte adrenal medullada lokus sereleustan kan akımına katekolaminler (epinefrin, norepinefrin ve dopamin) karışır. Katekolaminler norepinefrin strese maruz kalma sonucu salınarak periferal damarları kasar ve kan basıncını yükseltir. Gastrointestinal aktiviteyi inhibe eder, pupilleri dilate eder. Epinefrin kardiyak debiyi ve kan basıncını arttırır. Kasta ve diğer organlarda glukoz salınımını azaltır ve pankreastan insülin salgılanmasını azaltarak geçici hiperglisemiye neden olur. Bu olay santral sinir sistemi için koruyucudur. Serbest yağ asitleri ve kolesterolü mobilize eder (36).

Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri

Kortizol	Adrenalin
Glikojenoliz	Glikojenoliz
Kanda yağ asitlerinde artış	Kanda yağ asitlerinde artış
Mental aktivitede artış	Mental aktivitede artış
Kardiyak aktivitede artış	Kardiyak aktivitede artış
Eritrosit artışı	Bronkodilatasyon
Mide salgısında artış	Pupilla dilatasyonu (görme alanında artış)
	Yüzeyel vazokonstrüksüyon (kanamayı engelleme)

Alfa amilaz insanlarda en büyük tükürük enzimlerinden biridir ve sempatik uyarılara yanıt olarak tükürük bezlerinden salgılanır (37). Bu tükürük enziminin ölçümünün adrenomeduller sistemin aktivasyonunun değerlendirilmesi için yararlı bir araç olduğu kabul edilmiştir (38). Kromogranin A, asidik bir glikoprotein olup sempatik sinir uçları ve adrenal medulladan katekolaminler ile ekzositoz yoluyla salıverilir ve depolanır, bu nedenle adrenomedullar indeks önemli ve duyarlı olarak kabul edilir. Tükürük kromogranininin A'nın insan submandibular bezlerinde üretildiği ve tükürüğün içine salgılandığı gösterilmiştir (39). Tükürük kortizol, tAA ve

kromogranin A non invaziv örneklendirilebilir olup stres belirteçleri olarak değerlendirilmektedir (39,40).

Normal şartlarda gerek dışarıdan alım sonucu gerekse endojen yapım sonucu kanda glukoz artmaya başlayınca pankreastan insülin salgılanması uyarılır. Eş zamanlı olarak karaciğerde glukoneogenez yoluyla üretilen endojen glukoz üretimi durur. Artan insülin karaciğer, kas dokusu ve yağ dokusuna glukoz girişini artırır. Böylece kan glukoz seviyesi normal sınırlarda idame ettirmeye çalışılır. Strese karşı metabolik cevapta büyüme hormonu, glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi insülin karşıtı hormonların artışı ve sitokinler, oksijen radikalleri, diğer lokal mediatörler rol oynar. Stres anında glukoneogenez artar, insülin direnci gelişir. Glukoneogenez stres hormonları ve sitokinler tarafından yönlendirilen zorunlu bir işlemdir. Stres sırasında artan insülin karşıtı hormonlar, interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa etkisi ile insülin direnci gelişir. Strese cevapta insülin seviyeleri genellikle normal veya azalmış olup periferik insülin direnci artmıştır. Bu iki mekanizma sonucu kandaki glukoz seviyeleri yükselir. Dolayısı ile vücutta stres yaratan faktörler kan glukoz düzeylerini artırıcı etki yaptıklarından OGTT yapılırken hastalarda fazladan stres oluşmamalıdır. Oluşacak stres test sonuçlarını olumsuz etkileyerek yalancı pozitif sonuçlar görülmesine yol açabilir. Bu araştırmada da bu durum incelenecek ve stres belirteci olarak tAA değerlendirilerek OGTT'nin başlı başına stres yaratıp yaratmadığı saptanmaya çalışılacaktır.

2.7.3. Gebelikte Stres

Gelişimsel kriz ya da kritik bir dönem olarak değerlendirilen gebeliğin kadın yaşamındaki yeri oldukça önemlidir. Gebelik periyodu çeşitli fizyolojik ve psikolojik değişikliklerle karakterize bir süreçtir (41). Gebenin strese verdiği yanıtın derecesi genetik faktörler, kişisel özellikler, önceki deneyimleri, sosyal çevresindeki destek ile değişiklik gösterebilir. Bu dönemde gelişen psikolojik değişikliklere kolaylıkla uyum sağlanırken, bazı kadınlarda hafif, orta ve şiddetli düzeyde ruhsal sorunlar görülebilmektedir (42). Gebeliği psikososyal yönden riskli bir hale getiren etmenler; kişinin

geçmiş yaşantısında şiddete, ihmale ve istismara uğramış olması, önceden var olan sağlık sorunları (mental hastalıklar, alkolizm gibi), düşük sosyoekonomik durum, prenatal bakım eksikliği, sağlık bakımının sağlanamaması, destekleyici sistemin olmaması, ailede ayrılık ya da boşanma olması, rol değişiklikleri ve kişilik çatışmalarının olması (kariyer, yaşam düzeninde değişimler, sorumluluklar), gelişimsel ve durumsal krizler (adölesan dönemdeki gebelikler), kültürel normlara karşı gelme (evlilik dışı gebelikler), fonksiyon dışı davranışlar (anksiyete, nevroz, depresyon, psikoz), baş etme becerilerinin zayıflığı veya eksikliğidir.

Gebeliğin vücutta oluşturduğu doğal mekanizma sayesinde doğum ve doğum sonrası olaylar kontrol altında tutulur. Ancak bazı durumlar vardır ki hem anne hem de fetus için ciddi stresler yaratır. Preeklampsi, eklampsi, prepartum, intrapartum ve postpartum hemorajiler, gebelik ve sistemik hastalıklar, intrauterin gelişim geriliği, polihidroamnioz, oligohidroamnioz gibi riskli durumlar gebeliği komplike edebildiği gibi gebelikte stres oluşumunu kolaylaştırabilir.

Özellikle yüksek riskli gebeliklerin kadınlarda stres düzeyini artırdığı bilinmektedir (43,44). Gebelik fizyolojik değişiklikleri beraberinde getiren normal bir süreç olmasına rağmen sağlıklı kadınlar için bile risk oluşturabilir.

Gebe kadınlarda depresyon, anksiyete, stres bulguları günümüzde gittikçe artan oranlarda gözlenmektedir (45). Gebelik süreci bu konuda duyarlı bireylerde özellikle de planlanmamış ise strese yol açan bir yaşam dönemi olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca günümüz yaşam koşullarının zorluğu da gebe kadınların daha fazla stres altında kalmalarına neden olmaktadır. Dolayısıyla bazı bireylerde gebeliğin kendisi ve genel anlamda da günümüz yaşam koşulları gebelerin daha fazla stres altında kalmalarına yol açmaktadır.

Gebelik dönemindeki stres ve anksiyete gebelik sonuçları ve doğan çocuklar üzerine olumsuz etkilere sahip olabilmektedir. Gebelik döneminde yaşanan stresle gebelerin başa çıkma tarzlarını belirlemek önemlidir. Her üç aylık dönemin kendine özgü psikolojik bir uyum süreci vardır.

Maternal stres hipotalamustan CRH salınımını artırır. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofizden ACTH salınımını uyarır ve ACTH de

böbreküstü bezinden glukokortikoid salınımını artırır. Glukokortikoidler vücudun her hücresinde pek çok etkiye sahiptir. Glukokortikoidler immün sistemde rol alan hücrelerin, pek çok sitokin ve büyüme faktörlerinin üretim ve salınımı üzerine etkilidir. Dolayısıyla strese bağlı oluşan hiperkortizolemi plasenta ve fetusa etkili pek çok faktöre (sitokinler, immünmediatörler vb.) etki ederek gebeliği etkileyebilmektedir (46).

Psikolojik veya sosyal stresin erken doğum açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33,47). Doğum eyleminin başlama mekanizmaları günümüzde dahi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak CRH'nin doğumu başlatıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla strese bağlı artan CRH erken doğum riskini arttırabilmektedir.

Maternal stresin preeklampsi riskinin artışına yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (48). Preeklampsi anne hayatını da ciddi risk altına sokan ve etyolojisi kesin olarak bilinmeyen bir gebelik patolojisidir. Gebelikte stres maruziyeti farklı dönemlerde, farklı sonuçlar ortaya çıkartır. Gebelikte strese maruz kalma; fetal distress, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu gibi birçok doğum komplikasyonuna sebep olabilir. Özellikle erken gebelikte maruz kalınan stres fetal kayıpları arttırırken, ilerleyen haftalarda maruz kalınan stres düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğmasına neden olur. Düşük doğum ağırlığı da özellikle adolesan dönemdeki şizofreni, kardiyovasküler hastalık gibi birçok hastalık için risk faktörüdür (45).

Maternal stres altında doğan çocuklarda uzun vadede tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve atopik bünyeye sahip olma olasılığı artabilmektedir (46).

Yapılan bazı çalışmalarda özellikle erken gebelik haftalarında strese maruz kalan gebelerin doğum sonrası çocuklarında sekizinci ayda mental ve psikomotor gelişim skorunda düşüklük saptanmıştır. İlerleyen gebelik haftalarında stresin bir göstergesi olarak değerlendirilen tükürükteki kortizol seviyeleri, doğum sonrası bebeklerin üçüncü aydaki mental gelişim skoru, üçüncü ve sekizinci aydaki psikomotor gelişim skorları ile direk olarak ilişkili bulunmuştur.

Hayvan deneyleri maternal stresin uzun dönemde hayvanlarda davranış bozukluklarına yol açabildiğini göstermektedir (49). İnsanlarda da stres

altında olan annelerden doğan çocukların uzun dönemde sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu gibi davranış bozukluklarının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

Anne karnında strese maruz kalan bebeklerin ilerleyen yıllarda strese karşı daha duyarlı oldukları ve anksiyetelerinin daha yüksek olduğu saptanmış, bu durum fetal beyin gelişimi sırasında stresin neden olduğu değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca anne karnında maruz kalınan stresin üreme kapasitesi ve sosyal davranışların gelişmesi alanında olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.

Prenatal stres aynı zamanda insan neslinin evrimi için de oldukça önemlidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, negatif davranışların genetik geçişinde maruz kalınan prenatal stresin oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Bebeklerde anne karnındaki stres maruziyeti, fetal HPA aksı etkileyerek negatif davranışa sebep olan genlerin etkin hale gelip nesiller boyu aktarılmasına sebep olur.

2.7.4. Stres ve Tükürük Alfa Amilaz İlişkisi

Geçtiğimiz on yıl içinde kortizol gibi tükürükteki stres ilişkili faktörler oldukça dikkat çekmekte ve araştırmaların odak noktasını oluşturmaktaydı (2). Ancak 1996 yılında Chatterton ve arkadaşları yapmış oldukları araştırmanın sonuçlarını açıkladığında her şey bir anda değişti. Chatterton ve arkadaşları bu çalışmada stresli durumlarda tAA seviyesinin yükseldiğini buldu. Ardından bu alandaki çalışmalar devam etti ve çeşitli psikososyal stres modeli çalışmalarda tAA düzeyinin stres göstergesi olarak oldukça hassas bir belirteç olduğu görüldü (40). Bosch ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları çalışmada, hastaları düzenli aralıklarla muayene etmiş, muayeneden yarım saat önce iki ve altı hafta sonra tükürük örnekleri alarak incelemiştir (51). Sonuçlar, stres durumlarında tükürük akış oranında değişiklik olmasa da tAA konsantrasyonlarında artış olduğu yönündedir. Birkaç benzer çalışmada da, insan hayatındaki önemli olaylarla tAA aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu durum, özellikle maruz kalınan günlük stresin, tükürük parametrelerinde stres bağımlı değişikliklere yol açtığını desteklemektedir (51). Chatterton ve

arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada ise, paraşütle atlayan kişilerde, atlamayanlara göre tAA düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu araştırmada tAA düzeyleri iniş sırasında en yüksek seviyede saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle nöropsikoendokrin çalışmalar, bu konuyla yakından ilgilenmiş ve çeşitli modeller hazırlayarak stres ile tAA ilişkisini açıklamaya çalışmıştır. Hastalara stresli bilgisayar oyunları oynatılmış, korkunç sayılabilecek nitelikte videolar izletilmiş ve kontrol grubu ile kıyaslandığında stres maruziyeti olan grubun, tAA değerlerinin yükselmiş olduğu saptanmıştır (52,53). Takai ise 2004 yılında tükürük kortizol ve tAA'nın stresle ilişkisini karşılaştırmıştır. Hastalara stres dolu ve rahatlatıcı videolar izlettirmiş, tükürükteki kortizol ve amilaz düzeylerini ölçmüştür. Stres durumunda, tükürük kortizol ve amilazının aynı şekilde arttığını gözlerken; rahatlatıcı videolarda kortizol düzeyinde herhangi bir değişiklik saptamamış, tAA düzeylerinde azalma gözlemiştir (54,55).

Tükürük alfa amilazının sadece psikojenik stresler dışında, bazı fiziksel stres ve tıbbi tedavi protokolleri sırasında da arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda olumsuz müzikal uyarılara maruz kalan kişilerde, çocuklarının stres dolu sorulara maruz kaldığını gören annelerde, soğuk basınç testi yapılanlarda, tıp öğrencileri tarafından boyun muayenesi veya yüz cerrahisi yapılan hastalarda, ağız ve diş muayeneleri sırasında tAA artmıştır.

Daha sonraki yıllarda ise, psikososyal stresi standardize etmek için, Trier Stres Testi (TSST) tanımlanmış, tAA'nın stres bağımlı bir psikolojik biyobelirteç olduğunu göstermek amacıyla bu test kullanılmıştır. Bu testin uygulandığı kişilerde stres maruziyeti sırasında tAA'nın arttığı gözlemlenmiştir.

Tükürük alfa amilaz ile fiziksel egzersiz arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde egzersiz boyunca tAA düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bilindiği üzere egzersiz, sempatik aktivite için oldukça güçlü bir uyarandır. Egzersizin neden olduğu adrenerjik aktivite, tükürük bezlerinden yüksek protein konsantrasyonunda tükürük salgılamasına ve tAA'nın artışına sebep olur.

Yapılan bütün çalışmaların sonucunda sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun bir göstergesi olarak tAA'nın oldukça değerli olduğu

saptanmıştır. Bu varsayımı test etmek için, direk sempatik aktivite ile tAA arasındaki ilişki ölçülmüştür. Chatterton hastalara koşma, egzersiz, ısı ve soğuk maruziyeti gibi çeşitli fiziksel ve psikolojik stressörler uygulamış; tAA ve plazma katekolaminlerinde benzer artış saptamıştır. Aynı şekilde birkaç benzer çalışma daha yapılmış ve sonuç olarak plazma katekolaminleri özellikle de norepinefrin ile tAA arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (40). Bosch ve arkadaşları ise tAA ile çeşitli kardiyovasküler parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiş ve özellikle sol ventrikül ejeksiyon zamanı ve stres durumundaki tAA düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptamıştır. Stres maruziyetinde sol ventrikül ejeksiyon zamanı kısalmışken, tAA düzeyleri artmıştır (53). Bir diğer çalışmada ise sempatik aktivitenin göstergesi olarak bazal deri iletkenlik seviyesi ile tAA arasında pozitif ilişki saptanmıştır (56).

Özetle fiziksel ve psikososyal stres maruziyetine verilen tAA yanıtı ve sempatik sinir sistemi yanıtı ilişkili ve doğru orantılıdır. Otonom sinir sistemi aktivasyonunun bir göstergesi olarak kardiyovasküler parametreler ve norepinefrin düzeyleri de tAA ile ilişkilidir.

Yapılan bütün çalışmalar göstermiştir ki; stres durumlarında otonomik aktivasyonun arttığı gibi tAA da artar. Bu nedenle şunu açıkça söyleyebiliriz ki tAA düzeylerinde artış otonom sinir sistemindeki değişiklikleri direk olarak yansıtır. Sempatik sinir sisteminin, noninvaziv bir belirteci olarak tAA oldukça önemlidir ve gelecekte de stres üzerine yapılan çalışmalarda büyük bir rol üstlenecektir.

Tükürük alfa amilaz aktivitesinin belirleyicileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Bazal ve stres bağımlı tükürük alfa amilaz aktivitesinin belirleyicileri

Cinsiyet	Mevcut verilere göre bazal tAA aktivitesinde cinsiyet farklılığı yoktur. Strese karşı tAA yanıtında cinsiyetlere göre değişkenlik yoktur. Gebeliğin, strese bağlı tAA yanıtını hafiflettiği düşünülmektedir.
Yaş	Bazal tAA aktivitesi yenidoğanlarda ölçülemeyecek düzeydedir. İlk 3 yıl içerisinde erişkindeki düzeylere ulaşır.

	<p>Bazal tAA aktivitesi ömür boyu değişmez, ileri yaşlarda da stabil kalır.</p> <p>Yenidoğanlarda akut stres yanıtı yoktur.</p> <p>Yaşlılarda akut stres yanıtına dahil yeterli veri yoktur.</p>
Sigara içimi	<p>Sigara dumanı akut olarak tAA aktivitesini inhibe eder.</p> <p>Kronik sigara içiciliğinde bazı araştırmalarda bazal tAA seviyelerinin azaldığı saptanmıştır.</p> <p>Kronik sigara içicilerinde, akut stres yanıtı ile ilgili yeterli veri yoktur.</p> <p>Öneri: Örnek vermeden önce sigara içimi engellenmeli veya bu grup çalışma dışı bırakılmalıdır.</p>
Alkol kullanımı	<p>Veriler henüz karar vermeye yetecek düzeyde değildir fakat bazı araştırmalar kronik içicilerde amilaz aktivitesinin azaldığını saptamıştır.</p> <p>Öneri: Çalışmalarda alkol tüketimi olan hastalar iyi kontrol edilmeli, en azından şiddetli derecede alkol tüketimi olanlar çalışma dışı bırakılmalıdır.</p>
İlaç kullanımı	<p>Adrenerjik agonistler ve antagonistler tAA üzerine güçlü bir etkiye sahiptir.</p> <p>Diğer ilaçlarla ilgili veriler sınırlıdır.</p> <p>Öneri: Antihipertansif ilaçlar, astım tedavi ve benzer adrenerjik agonist ve/veya antagonist tedavi alanlar iyi kontrol edilmeli veya çalışma dışı bırakılmalıdır.</p>
Kafein	<p>Akut alımı tAA aktivitesini uyarabilir.</p> <p>Yüksek veya düşük doz kronik kafein tüketiminin tükürük amilaz aktivitesine etkileri hakkında yeterli veri yoktur.</p> <p>Öneri: Gönüllüler deneye katılmadan en az bir saat öncesinde akut kafein kullanımı kısıtlanmalıdır.</p>
Yiyecek	<p>tAA yanıtı tat ve mekanik uyarıyla tetiklenir.</p> <p>Yüksek karbonhidrat ile beslenen popülasyonda bazal tAA seviyesinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır.</p> <p>Öneri: Gönüllüler deneye katılmadan en az bir saat öncesinde su hariç oral alımı durdurulmalıdır.</p>
Egzersiz	<p>Fiziksel egzersiz akut olarak tAA salınımını artırır.</p> <p>Sedanter yaşam ve düzenli egzersiz yapan kişiler arasında bazal tAA ve akut tAA yanıtı ile ilgili fark olup olmadığına dair yeterli veri yoktur.</p> <p>Öneri: Deneylerden önce gönüllülerin egzersizden</p>

	kaçınması önerilir.
Somatik ve psikiyatrik hastalıklar	Somatik hastalıklar bazen düşük, bazen yüksek tAA konsantrasyonları ile ilişkilidir. Öneri: Somatik ve psikiyatrik hastalığı olanlar iyi kontrol edilmeli ve çalışma dışı bırakılmalıdır.

2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) yıllarca ilk defa gebelikte saptanan glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise ciddi doğum komplikasyonları, fetal makrozomi, perinatal yaralanmalara sebep olabilecek kadar ciddi sonuçlar doğuran, gebelikte karşımıza çıkan bir glukoz intoleransı durumu olarak tariflenir. GDM gebelikte ortaya çıkar ve genellikle gebeliğin sonlanması ile düzelir. Ancak Amerikan Diyabet Eğitimcileri Derneği (AADE)'nin de belirttiği gibi ilerleyen dönemlerde annede tip 2 diyabete ve bebeklerde obezite, diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir (57,58).

GDM mutlaka teşhis edilmesi gereken bir durumdur. Teşhis edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara sebep olur. Sık karşılaşılan maternal komplikasyonlar; preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyoz, artmış üriner enfeksiyon, sezaryen ile doğum oranlarında artış, tip 2 DM progresyon, perinatal yaralanmalar iken fetal ve neonatal komplikasyonlar ise; makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, hiperbillirubinemi, nörolojik gelişim bozukluğu, konjenital kardiyak patoloji, sakrokoksigeal teratom, respiratuar distress sendromu ve ani bebek ölümüdür.

Bütün bu komplikasyonları önlemek için GDM mutlaka taranmalı ve tanı konmalıdır. Yıllardır bu alanda birçok çalışma yapılmış ve çeşitli kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri. (ADA: Amerikan Diyabet Derneği; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; IADPSG: Uluslararası Diyabet Birliği Gebelik Çalışma Grubu)

ADA, 1997 ve ADA, 2004-2010 100 gr OGTT			ADA, 1997-ADA 2004 75 gr OGTT			WHO 1999 75 gr OGTT			IADPSG, 2010 ADA 2011 ADA, 2012- 2013 75 gr OGTT		
mg/dl		mmol/l	mg/dl		mmol/l	mg/dl		mmol/l	mg/dl		mmol/l
Açlık	95	5.3	Açlık	95	5.3	Açlık	126	7	Açlık	92	5.1
1.saat	180	10	1.saat	180	10	1.saat			1.saat	180	10
2.saat	155	8.6	2.saat	155	8.6	2.saat	140	7.8	2.saat	153	8.5
3.saat	140	7.8	3.saat			3.saat			3.saat		
Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için en az bir değer eşik değere eşit veya üzerinde olması			Tanı için en az bir değer eşik değere eşit veya üzerinde olması		

2011 ADA önerilerinde daha önce bilinen diyabeti olmayan tüm gebelere 24-28. haftada 75 gr OGTT önerilmiş ve eşik değerler için IADPSG'nin önerdiği kriterler benimsenmiş ve tek değer eşik değeri aşması tanı için yeterli görülmüştür (59). ADA 2012 ve 2013 raporlarında da; risk grubundaki gebelerin ilk üç aylık dönemde standart tanı kriterleri kullanılarak taranması, daha önce diyabeti olmayan gebelerin 24-28. haftada 75 gram iki saatlik OGTT kullanılarak taranması önerilmektedir. OGTT sabah saatlerinde bir gecelik açlık ya da en az sekiz saatlik açlık sonrası uygulanmalıdır. Herhangi bir değer belirtilen glukoz seviyelerini aşması durumunda GDM tanısı konulmaktadır (60,61).

Bizim polikliniğimizde de rutin olarak 75 gram OGTT yapılmaktadır. Gebeliğin 20. haftasından sonra artan human plasental laktojen glukoz intoleransı için birçok mekanizmayı tetikler. Özellikle insülin karşıtı etkiler ve lipolitik etkileri ile periferik insülin duyarlılığında azalmaya neden olur. Bu nedenle test 20. gebelik haftasından sonra uygulanır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Gebelerdeki stres, tüm maternal ve fetal süreci etkileyen önemli bir olaydır. Gebelerin çoğunda görülmesine rağmen, gebelik sürecinde ve sonrasında yapabileceği komplikasyonlar göz ardı edilir. Bu araştırmada da, gebelik stresinden önemli ölçüde etkilenebilecek kan şekeri regülasyonu araştırılmış, gebelikteki stresin biyolojik olarak objektif verilerle kanıtlanması amaçlanmıştır. Bu nedenle bu araştırma planlanmıştır. Araştırma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır.

Olgu Seçimi ve Örnek Toplama

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Kasım 2014 ve Aralık 2014 tarihlerinde OGTT yaptırmak amacıyla başvuran 20 gebe dahil edildi. Bu gebelerin çalışmaya alınma kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gebelerin çalışmaya alınma kriterleri

1- 18-40 yaş arasında olma
2- Gebe polikliniğine OGTT yaptırmak amacıyla başvurma
3- Gebeliğinin 23-28. haftası arasında olmak
4- OGTT yapılmasına engel sistemik bir hastalığı olmamak
5- Okur yazar olmak

Herhangi acil bir nedenle gebe polikliniğine başvuran ve devamında OGTT yapılması gerekli görülen gebeler, OGTT sırasında testi tamamlayamayan, alkol kullanımı olan, ağız içerisinde tAA düzeylerini olumsuz etkileyebilecek lezyonu, diş ve dişeti hastalığı olan hastalar, makrozomi, fetal anomali veya obstetrik bir patoloji nedeni ile OGTT

yapılması önerilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Psikiyatrik olarak anksiyete bozukluğu ve depresyon tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

OGTT amacı ile polikliniğe başvuran hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi, hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutuldu, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar için imzalı onam alındı ve OGTT planlandı. Bu hastalar, bir gecelik açlık veya sekiz saatlik açlığı takiben OGTT yapılması amacı ile tekrar çağırıldı. Hastalara tükürük örneklerinin nasıl alınacağı anlatıldı, test için başvurularından önce tükürük örneğinin etkilenmemesi için bazı önerilerde bulunuldu. Bu öneriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tükürük toplanması öncesi öneriler

- 1- Hastalar tükürük örneği vermeden yarım saat öncesinde yemek yememeli, herhangi bir şey içmemeli, sakız çiğnememeli ve diş fırçalamamalıdır.
- 2- Ağız içerisinde herhangi bir inflamasyon, kanamalı bir lezyon veya ağız içi hastalık olmamalıdır.
- 3- Son 24 saat içerisinde alkol tüketmemelidir.
- 4- Son 2 saat içerisinde sigara içmemiş olmalıdır.

Hastalar için IADPSG'nin ve ADA'nın 2012 ve 2013 kriterlerine uygun olarak 75 gram OGTT planlandı. Herhangi bir risk faktörü varlığı aranmadı. Hastalar bir gecelik açlığı takiben saat 09:00'da polikliniğe başvurdu. Belirlenen kriterlere uyan tüm bu gebelere rutin tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben obstetrik ve fizik muayene yapıldı. Sonrasında hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formları kontrol edildi, onamları tekrar alındı. Ardından hastalara sosyodemografik verilerin ve özgeçmişlerine yönelik bilgilerinin alınması amacıyla bir form uygulandı. Bu form araştırmacı tarafından benzer çalışmalar değerlendirilerek hazırlandı. Yaş, medeni durum, iş durumu, eğitim durumu, gelir-gider durumu, sosyal güvence, kronik hastalık öyküsü, gebelik öyküsü, alkol

ve sigara kullanımı, operasyon öyküsü, ilaç kullanımı, hastaneye ve gebe polikliniğine başvuru sayısı, planlı bir gebelik olup olmadığı, günlük egzersiz durumu, kilo alımı, muayeneye eşlik eden refakatçi varlığı sorgulandı. Hastalardaki anksiyete ve depresyon düzeyini belirlemek amacıyla hastalara Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeği uygulandı. Ölçek formu hastalara verildikten sonra hastalar sakin ve boş bir odaya alındı ve hastalardan ölçek formunu kendilerinin doldurması istendi.

OGTT başlamadan hemen önce tüm hastaların arteriyal kan basınçları ve nabızları ölçülerek not alındı. Ardından OGTT solüsyonu içirilmeden ve açlık kan şekeri için kan alınmadan önce hastalar +4°C'deki distile su ile ağızlarını bir dakika çalkaladı. Ardından beş dakika boyunca ağızlarında biriktirdikleri uyarılmamış tükürük örneği herhangi bir araç kullanılmadan doğal akışı çerçevesinde steril bir kaba alındı. Örnekler parafilm ile sarıldıktan sonra -20°C'de saklanmak üzere donduruculara alındı. Tükürük toplama işlemleri günün hep aynı saatinde alındı. Tükürük alma işleminden sonra OGTT 0.saat açlık kan örneği BD Vacutainer ile 8 cc'lik EDTA'lı tüplere alındı. Hemen ardından hastalara 75 gram oral glukoz solüsyonu içirildi. OGTT için 75 gram glukoz solüsyonu olarak Vitalis firmasına ait Glikosol adlı hazır kutu içecek kullanıldı. Hastalar 1. ve 2. saat kan örnekleri için tekrar çağırıldı. Bu sürede bir şey yiyip içmemeleri istendi. 1. saat kan örnekleri de aynı şekilde BD vacutainer ile 8 cc EDTA'lı tüpe alındı. 2.saat kan örneğinden önce tekrar distile su ile ağızları çalkalandı ve steril kaplara ikinci tükürük örnekleri toplandı. Ardından ikinci tükürük örneği de 20°C'deki dondurucuya alındı. Kan örnekleri çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi. İlk günden sonra aynı hastalar 24 saat sonraya kontrol tükürük örneği vermek üzere çağırıldı. Ertesi gün sekiz saatlik veya bir gecelik açlığı takiben kontrol tükürük örnekleri aynı şekilde usulüne uygun alındı.

HAD Ölçeği

Hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen, dörtlü likert tipi bir ölçektir. Toplam 14 soru içermekte ve tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar depresyonu ölçmektedir. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir tarafından yapılmış, ölçeğin bedensel hastalığı olanlarda depresyon ve anksiyete belirtilerini tarama açısından güvenli olduğu belirlenmiştir (62). Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır. Türkiye’de yapılan çalışma sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21’dir. HAD bedensel belirtilere ilişkin madde içermemesi nedeniyle tercih edilmiştir (62).

OGTT

Bu çalışmada hastalara 75 gram OGTT yapılmıştır. OGTT yapılma şekli ve GDM açısından tanı kriterleri Tablo 5’de gösterildiği gibi IADPSG’nin ve ADA’nın 2012 ve 2013 kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir. Buna göre hastalarda testi uygulamak için herhangi bir risk faktörü aranmamıştır. Açlık kan şekeri için eşik değer 92 mg/dl, 1.saat değer 180 mg/dl, 2.saat değer 153 mg/dl olarak belirlenmiştir. GDM tanısı için en az bir değerin eşik değere eşit veya eşik değerin üzerinde olması gerekmektedir.

Laboratuvar

Alfa amilaz için tükürük ve OGTT için kan örnekleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı ELİSA laboratuvarlarında çalışılmıştır.

Tükürük örnekleri alpha-Amylase Saliva Assay düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari kit kullanılarak (IBL International , Hamburg , Almanya) ölçülmüştür. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değeri % 3,7-2,3 olarak hesaplanmıştır. İnter-assay CV değeri % 6,2- 6,9 olarak hesaplanmıştır.

Glukoz ölçümü içinse alınan kanların serum örnekleri incelendi. Serum örneklerinde glukoz düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile Siemens Advia 1800 otoanalizöründe Siemens Advia Glukoz kiti (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, USA) kullanılarak ölçülmüştür. Kite ait varyasyon katsayısı (CV) değeri %1,5 olarak hesaplanmıştır. Kitin ölçüm aralığı 6-750 mg/dL'dir.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı ve IBM SPSS v20 programı kullanıldı. Amilaz değerlerini karşılaştırmak için tekrarlayan ölçümler analizi (repeated measures) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk test edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Anksiyete düzeylerine göre ilişkileri değerlendirmede ise normal dağılım göstermeyen parametreler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gebe Polikliniği'ne Kasım 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında OGTT amacıyla başvuran 20 gebenin yaş ortalaması $27,4 \pm 4,63$ olarak saptandı. Çalışmaya katılan gebelerin tümü resmi nikahlıydı.

Çalışmaya katılan gebelerin sosyal güvenceleri SGK olarak kaydedildi. Gebelerin eğitim durumuna göre dağılımı tablo 8'de, sahip olduğu mesleğe göre dağılımı tablo 9'da, gelir durumuna göre dağılımı tablo 10'da, gebelik sayısına göre dağılımı tablo 11'de ve önceki gebeliklerdeki öyküye göre dağılımları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya katılan gebelerin eğitim durumuna göre dağılımı

Eğitim durumu	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi (%)
İlkokul	6	30
Ortaokul	8	40
Lise	2	10
Üniversite	3	15
Yükseklisans	1	5
Toplam	20	100

Tablo 9. Çalışmaya katılan gebelerin mesleklere göre dağılımı

Meslek	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi (%)
Ev hanımı	12	60
İşçi	3	15
Memur	4	20
Serbest meslek	1	5
Toplam	20	100

Tablo 10. Çalışmaya katılan gebelerin gelir durumuna göre dağılımı

Gelir-gider durumu	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi (%)
Gelir giderden az	5	25
Gelir gidere eşit	15	75
Toplam	20	100

Tablo 11. Çalışmaya katılan gebelerin gravida durumuna göre dağılımı

Gebelik sayısı	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi (%)
1	3	15
2	10	50
3	4	20
4	1	5
5	1	5
6	1	5
Toplam	20	100

Tablo 12. Çalışmaya katılan gebelerin önceki gebeliklerdeki öykülerine göre dağılımı

Gebelik öyküsü	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi (%)
Özellik yok	13	65
Erken doğum	0	0
Anomalili bebek öyküsü	1	5
İntrauterin kayıp öyküsü	5	30
Toplam	20	100

20 gebenin 4'ünde (%20) eşlik eden bir hastalık vardı; 2 (%10) hastada kardiyak hastalık (kalp kapak hastalığı hastalığı), 2 (%10) hastada tiroid hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi).

11 (%55) gebenin ise demir, folik asit, çoklu vitamin ve tiroid hormonu aldığı saptandı. Gebelerin hiçbirinde alkol kullanımı yokken 3 tanesi (%15) sigara kullanmaktaydı. 7 tanesinin (%35) günlük egzersiz olarak yürüyüş yaptığı öğrenildi.

Çalışmadaki bu 20 gebenin gebelik haftası ortalaması $25,3 \pm 2,0$ olarak saptandı. Obstetrik öykülerine bakıldığında ise 4 (%20) hastanın önceden abortusu olduğu, 4 (%20) hastanın ise küretaj yaptırdığı öğrenildi. 15 gebenin (%75) gebeliği ise planlıydı.

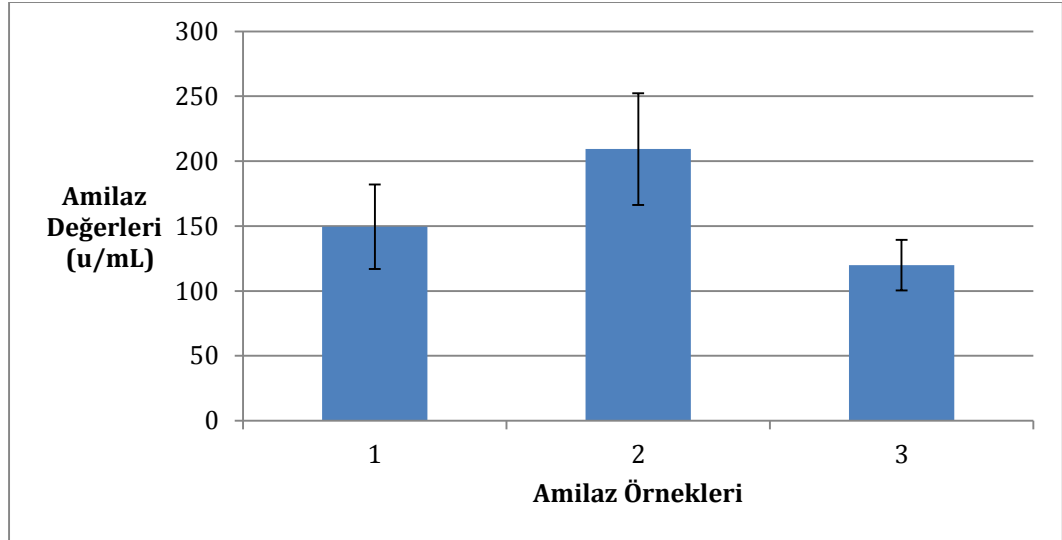
OGTT amacıyla gebe polikliniğine başvuran bu 20 gebeden 9'unda (%45) ailede (anne, baba, hala, teyze, dayı, amca) DM öyküsü vardı.

Hastane ve polikliniğe gelişleri değerlendirildiğinde ise 2 (%10) hastanın gebe polikliniğine ilk kez geldiği saptandı. Hastalar gebe polikliniğine rutin OGTT yaptırmak amacıyla başvurdu.

Çalışmadaki 20 gebeye 75 gram OGTT yapıldı ve bu gebelerin ikisinde GDM tanısı koyacak değerler elde edildi. Bu hastalardan ilkinin gebeliği 27. haftasında ve açlık kan şekeri değeri 97 mg/dL, 1.saat değeri 178 mg/dL, 2.saat değeri ise 201 mg/dL'ydi. İkinci hastanın OGTT sonucu incelendiğinde ise; 1. saat OGTT değerinin 209 mg/dL olduğu, 2. saat değerinin 220 mg/dL olduğu saptandı. Bu iki hasta GDM tanısı ile endokrinoloji polikliniğine tedavi amacı ile yönlendirildi.

Çalışma sırasında tüm gebelere HAD ölçeği uygulandı. Geçerliliği kanıtlanmış ve kabul görmüş bu ankette depresyon için kesme değeri 7, anksiyete için kesme değeri 10 kabul edildi. Buna göre 2 hastada depresyon, 3 hastada anksiyete, 3 hastada ise hem depresyon hem anksiyete varlığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak doğru değerlendirme amacıyla, eş zamanlı olarak depresyon ve anksiyete bulunduran hastalar anksiyete ve depresyon gruplarında ayrı ayrı değerlendirildi. HAD anksiyete için ortalama değer $7,7 \pm 4,46$, HAD depresyon için ortalama değer $4,8 \pm 2,89$ saptandı.

0. saat OGTT öncesi alınan 1. amilaz örneği (amilaz 1), 2. saat OGTT için alınan 2. amilaz örneği (amilaz 2) ve ertesi gün kontrol amacı ile alınan 3. amilaz örneği'nin (amilaz 3) ortalama değerleri sırası ile 149.43 ± 6961 u/mL, $209.35 \pm 91,92$ u/mL, 119.93 ± 41.62 u/mL olarak hesaplandı. Bu değerler Şekil 5'de gösterilmiştir.

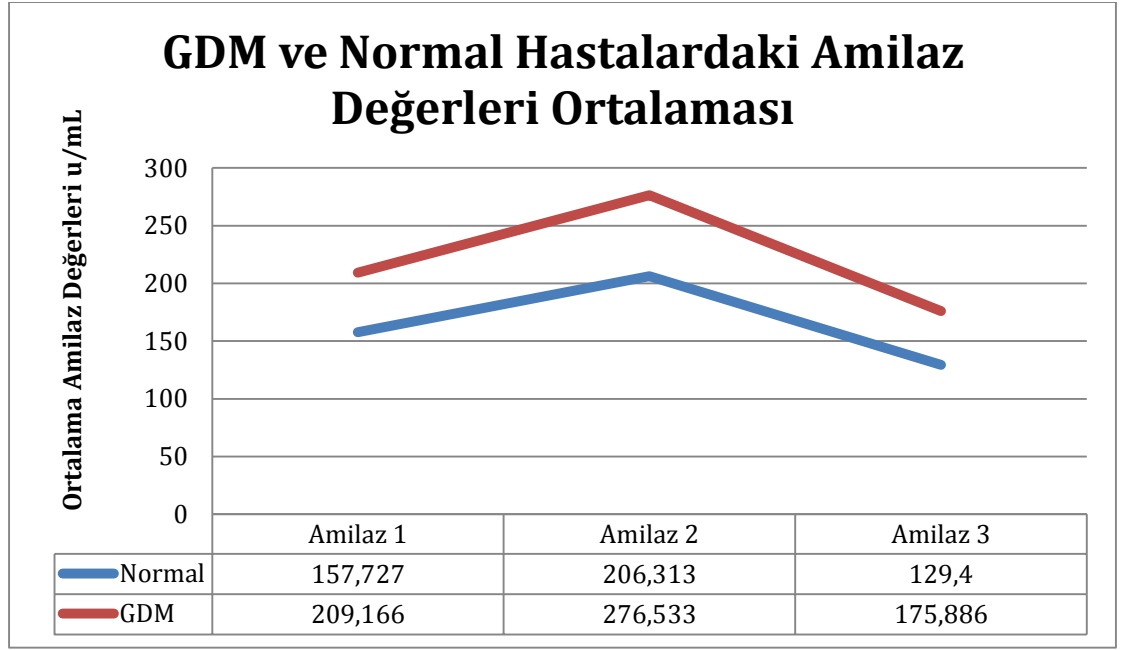


Şekil 5. Amilaz örnekleri ortalama değerleri (değerler ortalama \pm standart sapmayı gösterir.)

Amilaz örneklerine ait değerler tekrarlayan ölçümler analizi ile (repeated measures) karşılaştırıldı. Testin hemen öncesinde alınan amilaz 1 örneğine göre, test sırasında alınan amilaz 2 örneğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0,05$). Test bittikten 24 saat sonra alınan kontrol amilaz 3 örneğinin ise amilaz 2 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı ($p < 0,05$). Hatta amilaz 3 değerlerinin, test öncesi amilaz 1 değerlerine göre de anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Gebelik haftası ve amilaz 1, amilaz 2, amilaz 3 değerleri arasında çok zayıf korelasyon gözlemlendi ($r = 0,105$, $r = 0,276$, $r = 0,175$), istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p = 0,617$, $p = 0,181$, $p = 0,403$).

OGTT sonucunda GDM saptanan gebelerdeki bazal amilaz değerlerinde, OGTT sonucunda GDM saptanmayan gebelerin bazal amilaz değerlerine göre yükseklik saptandı. Ancak sayı oldukça az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,553$). GDM olan ve olmayan gebelerin ortalama amilaz değerleri Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Gestasyonel diyabetes mellitusu olan ve olmayan gebelerin ortalama amilaz değerleri

Alkol kullanan hiçbir gebe olmadığından istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılamadı.

Sigara içen yalnızca 3 gebe olduğundan tükürük amilaz 1, amilaz 2 , amilaz 3 değerleri ile yapılan istatistiksel incelemede anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,631$, $p=0,462$, $p=0,783$). Sigara içen gebelerin ortalama amilaz 1, 2 ve 3 değerleri sırası ile 183 ± 129 u/mL, 253 ± 135 u/mL, 147 ± 59 u/mL'dir. Sigara içmeyen gebelerin ortalama amilaz 1, 2 ve 3 değerleri ise sırasıyla 161 ± 65 u/mL, 209 ± 90 u/mL, 133 ± 59 u/mL'dir.

Egzersiz yapan ve yapmayan gebeler karşılaştırıldığında, sonuçlar arasında fark saptanmadı. Egzersiz yapan grupta amilaz 3 değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Egzersiz yapan grup ortalaması $107,28$ u/mL; egzersiz yapmayan grup ortalaması $142,74$ u/mL olarak ölçüldü. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Eğitim durumu ve anksiyete-depresyon varlığı karşılaştırıldığında arada anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ilköğretim ve daha sonrası olarak karşılaştırıldığında ilköğretim grubunun HAD anksiyete

ve depresyon skorları ortalaması daha düşük bulundu. (İlköğretim grubu ortalama HAD anksiyete skoru 10.1, HAD depresyon skoru 5.8 iken; ilköğretim üstü eğitim grubu ortalama HAD anksiyete skoru 6.7, HAD depresyon skoru 4.3'dür.)

Çalışan ve çalışmayan gebeler anksiyete ve depresyon skorları açısından karşılaştırıldıklarında çalışmayan gebelerin ortalama anksiyete ve depresyon skorları çalışanlardan daha yüksek saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p < 0,05$). Çalışmayan gebeler anksiyete skor ortalaması 8.8, çalışan gebeler anksiyete skor ortalaması 6, çalışmayan gebeler depresyon skor ortalaması 5.7, çalışan gebeler depresyon skor ortalaması 3.5 olarak değerlendirildi.

Gebeliğin planlı olup olmaması ile depresyon ve anksiyete sıklığı karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da planlı olan 5 gebelikten sadece 1 gebede depresyon ve bir gebede anksiyete saptandı.

Önceki gebelik öyküsünde abortus varlığı ile HAD ölçeğine göre depresyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede korelasyon gözlemlendi ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

Gravida sayısı ile HAD ölçeğine göre anksiyete varlığı arasında negatif yönde, orta derecede korelasyon izlendi ($r = -0,356$). Gravida sayısı arttıkça hastalardaki anksiyetenin azaldığı gözlemlendi. Ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. ($p > 0,05$)

Eşlik eden refakatçi varlığı ile HAD ölçeğine göre depresyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde, orta derecede korelasyon saptandı ($r = -0,402$ $p = 0,046$).

V. TARTIŞMA

Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar özellikle tükürükteki bazı maddelerin stres belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Tükürük kortizolü ile başlayan çalışmalar, tAA üzerine yoğunlaşmış ve son 15 yıldır özellikle tAA'nın stres belirteci olarak kullanılabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Chatterton ve arkadaşları yapmış olduğu ilk çalışmada stresli durumlarda tAA değerlerinin yükseldiğini bulmuştur (40). Daha sonraki yıllarda Takai özellikle stres dolu videolar izleyen hastalarda tAA değerlerinde ani yükselme olduğunu saptamış ve tAA'yı olası bir biyolojik stres belirteci olarak değerlendirmiştir (54). Shyuichi Shirasaki ve arkadaşları tAA ile hastalardaki kronik ağrı arasında ilişki kurmaya çalışmış, ağrı yoğunluğu ile tAA arasında ilişki saptamıştır (63). Bu yolla kronik ağrının göstergesi olarak tAA ölçümü yapılabileceğini önermiştir. Bunların yanısıra anksiyete ve depresyon durumu ile anksiyete arasında da ilişki saptanmış, hastalara anksiyeteyi ölçmek için çeşitli anketler düzenlenmiş, anksiyete skorları ile tAA değerleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. McCarten bu konuda önemli araştırmalar yapmış ve anksiyete ile tAA arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (64). Daha sonraki yıllarda Yuka Nota ve arkadaşları bu görüşü desteklemiş, anksiyete skoru arttıkça tAA değerlerinde de artış saptamıştır. Yıllar geçtikçe bu alanda yapılan çalışmalar derinleşmiş ve 2000'li yıllarda Nather ve arkadaşları tAA üzerinde en kapsamlı araştırmaları yapmaya başlamıştır. Özellikle stres durumunda sempatoadrenomeduller sistem yanıtını araştırmış, streste tAA ve kortizol değerleri arasında anlamlı ilişki saptamıştır (65). Benzer çalışmalar Schommer, Takai ve Bosch tarafından da yapılmış ve

araştırma sonuçlarında fiziksel ve psikososyal stres belirtici olarak tAA'nın güvenilir bir enzim olduğu bulunmuştur (51,54,66).

şu ana kadar yapılan çalışmalarda tAA ile stres arasındaki ilişki artık kabul görmüştür. Ancak gebelerdeki stres ve tAA yanıtı arasındaki çalışmalar kısıtlıdır. Guglielminotti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada planlanmış olarak sezaryen yapılacak gebelerde ameliyat öncesi hasta odasında ve ameliyat salonunda tAA değerleri lmlş, bu değerlerdeki değişiklik sağlıklı gönüllüler üzerinde belirlenmiş ve değişim değerleri ile kıyaslanmıştır. Sonuç olarak ameliyat öncesinde ve ameliyat salonunda tAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur. Özellikle ameliyathane salonundaki artışa kan basıncı artışının ve nabız değişikliğinin eşlik etmediği görülmüştür. Bu sonuca göre ameliyat olacak olmanın yaratmış olduğu korkunun tAA değerlerini arttırdığı, ameliyathane salonundaki anksiyetenin ise yarattığı stres ile tAA değerlerindeki yksekliliğin devamını sağladığı düşünülmektedir (67). Bizim alışmamızda da OGTT ncesi tAA değerlerine göre OGTT sırasında alınan örneklerde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu, OGTT sonrasında alınan örneklerde ise test sırasında ve hatta test öncesinde alınmış örneklerdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre OGTT'nin gebelerde stres yarattığını ve bu nedenle tAA değerlerinde artışa sebep olduğunu düşünüyoruz. Hatta test öncesindeki değerlerin test sonrasındaki değerlere göre daha yüksek olmasını da, testin hastaların bilgisi dahilinde rutin olarak yapılırsa bile hastalarda strese neden olması ile açıklıyoruz. Giesbrecht ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer araştırmada ise gebelerde tAA'nın diurnal ritmi araştırılmış, bunun sosyodemografik bilgiler ve kişinin ruh hali ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu araştırmada anlık depresif ruh hali ile tAA düzeylerinde yükselmeler olduğu saptanmıştır. Yine aynı şekilde gebelik boyunca verilen çeşitli duygusal uyaranlara karşı bazal tAA yanıtının oldukça duyarlı olduğu bulunmuştur. Depresif ruh hali ve anksiyete, aynı zamanda bunun yaratmış olduğu duygusal değişiklikler bir stres faktörü olarak değerlendirilmiş ve bu yolla tAA yanıtında artışa sebep olduğu düşünülmüştür (68). Bizim alışmamızda

da OGTT yapılacak olması kişilerde bir gerginliğe sebep olmakta, belki de GDM yönünde çıkabilecek bir sonuç korkusu kişilerde stres yaratarak tAA değerlerinde yükselmeye sebep olmaktadır. Gebelerimizin, gebelik boyunca karşılaşacakları zorluklarla ilgili yeterli eğitim almaması, gebelik hazırlık sınıflarına katılmaması, GDM gibi karşılaşma olasılığımız düşük bir durum için bile strese neden olmaktadır. Abrao ve arkadaşlarının gebeler ve tAA üzerine yaptığı bir araştırmada, 9 gebe ve 12 gebe olmayan hastada serum ve tükürük kortizol düzeyleri, tAA düzeyleri ve uyarılmamış tükürük akım hızı ölçülmüştür. Gebeler araştırmanın hemen başında çalışmaya alınmış, her üç aylık dönemde tAA ve kortizol düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışmada özellikle tAA düzeyleri ile ilgili sonuçlara bakıldığında, üç aylık dönemler arasında tAA düzeyleri açısından farklılık olmadığı ancak gebe grubunda bazal tAA düzeylerinin gebe olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (69). Bu sonuç gebeliğin tAA düzeylerini arttırdığını ancak gestasyonel yaştan etkilenmediğini göstermektedir. Nierop'un 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada ise benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışma 30 gebe olmayan, 30 ikinci üç aylık dönemdeki gebe ve 30 üçüncü üç aylık dönemdeki gebe olmak üzere toplam 90 hastaya yapılmıştır. Çalışmada hastalara TSST uygulanmış, ikinci üç aylık dönemdeki 30 hastada gebe olmayan kontrol grubuna göre strese karşı tAA yanıtının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Benzer bulgular üçüncü üç aylık dönemdeki 30 kadında da saptanmış ve gebeliğin strese karşı tAA yanıtını hafiflettiği izlenimine varılmıştır (70). Bu durum gebelikte strese karşı oluşturulmuş farklı bir savunma mekanizması ile açıklanabilir. Özellikle Nierop bu durumu farklı stres etkenlerinin farklı yollar üzerinden etki etmesi ile açıklamış ve bu zayıflamış yanıtın, uygulanan mental strese karşı gebelerde otonom sinir sisteminin koruyucu etkisinden kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüştür. Salvolini ve arkadaşlarının ise 45 gebe üzerinde yaptığı araştırmada, tAA düzeylerinin nasıl değiştiğine bakmış, tAA düzeyinin 10. gebelik haftasında en yüksek seviyeye geldiğini, 40. gebelik haftasında ise gebe olmayanlarla benzer düzeylerde olduğunu saptamıştır (71). Ancak bunlar normal uyarılmamış tAA düzeyleridir.

Sonuç olarak gebeler üzerinde yapılan tüm bu araştırmalarda gebelikte stres ile tAA yanıtı arasında bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Biz de alışmamızda OGTT'nin gebelerde tAA düzeylerini arttıracak derecede strese neden olduğunu bulduk. Ancak tüm gebelerimiz ikinci üç aylık dönemde olduğu için gebelik haftası ile tAA yanıtı arasında bir değerlendirme yapılamamıştır.

2012 yılında Naumova'nın yayımladığı bir araştırmada akut kısa süreli mental stres; HAD leği, Durumluluk ve Sürekli Kaygı leği (STAI), tükürük akış hızı ve kortizol değerleri ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonunda tükürük akış hızında herhangi bir değişme saptanmamışken, tükürük protein içeriğinde bir artış saptanmıştır (72). Bu durum HAD ve STAI lekleriyle tükürük protein içeriği arasında dolayısıyla tükürük proteinin büyük kısmını oluşturan tAA değerleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda gebelerimize tAA ölçümü ile beraber HAD leği uyguladık. Ancak HAD skorları ile tAA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu durum çalışmadaki hasta sayısının az olması ve belki de HAD leğinin anlık stresi yansıtmada yetersiz veya eksik olması ile açıklanabilir. HAD leğinde yüksek anksiyete ve depresyon skorlarının görülebilmesi için hastaların stresi klinik olarak bulgu verecek şekilde hissetmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz. Ancak bizim çalışmamızda var olan yüksek tAA düzeyleri, gebelerin klinik bulgu vermeksizin stres altında olduklarını gösterebilir. tAA yükselmesi olan ve HAD skorları yüksek olan gebelerimizde arteriyal kan basıncı değişikliği ve nabız değişikliği olmaması da bu durumu desteklemektedir. Kişiler OGTT'nin yarattığı stresten etkilenmiş ancak bu durum o kişilerde herhangi bir psikolojik ve fiziksel değişikliğe yol açmamıştır.

Yaş ve tAA arasındaki ilişki incelendiğinde hayatın değişen evrelerine göre değişken sonuçlar saptanmıştır. Erişkinler üzerinde yapılmış çalışmalarda, genç ve yaşlı gruplar belirlenmiş, kesitsel analizler yapılarak farklılıklar araştırılmıştır. Ben Aryeh ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, ortalama yaşları 37 ve 66 olan iki grubu incelemiş, uyarılmış ve uyarılmamış tükürük salınımı arasında fark

bulamamışken, tAA aktivitesinin yaşlı grupta anlamlı derece düşük olduğunu saptamıştır (73). Aguirre ve arkadaşları ise 23-39,40-59,60-84 yaşları arasındaki üç ayrı gruptaki toplam 128 hastayı incelemiş, uyarılmış parotis bezi tAA aktivitesinde anlamlı bir farklılık bulamamıştır (74). Pajukoski ve arkadaşları ise uyarılmış tAA aktivitesini incelemiş; yaş, hastalık ve ilaç kullanımı ile tAA'nın ilişkili olmadığını saptamıştır (75). Sonuç olarak bazal tAA aktivitesi, erişkindeki düzeylere ulaştığı andan itibaren, yaşla beraber değişkenlik göstermemiştir. Biz de çalışmamızda yaş ortalamasını $27,4 \pm 4,63$ olarak saptadık, tüm gebeler sınırlı bir yaş grubunda olduğu için de yaş ve tAA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını gösterecek bir değerlendirme yapmadık.

Gebelikte total beden yağı ilk üç aylık dönemden doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir ve bu artış ikinci üç aylık dönemde daha belirgindir. Visseral yağ kompartmanında da bir artış söz konusudur. Gebelikte kilo alımı, BKİ ve tAA düzeyleri arasında literatürde çok fazla çalışmaya rastlanmamıştır. tAA üzerine en çok araştırma yapmış araştırmacılardan biri olan Nater de bu konuya dikkat çekmiş, özellikle BKİ ile tAA arasındaki ilişkinin araştırmasını önermiştir. Ancak gebelikte kilo alımının beklediğimiz bir durum olması ve çalışma grubumuzdaki gebelerde kilo alımının istatistiksel olarak değerlendirmeye uygun dağılım göstermemesi nedeni ile BKİ ile tAA değerleri arasında bir ilişki kurmanın çok anlamlı olmayacağını düşündük. Bu nedenle bu konuda bir değerlendirme yapmadık.

Sigara ve tAA arasındaki ilişki birçok kişi tarafından araştırılmıştır. Bilindiği üzere, sigara dumanındaki nikotin santral sinir sisteminin direk bir uyarıcısıdır. Dolayısıyla bu uyarının tAA aktivitesinde bir artış yaratması beklenir. Bunun aksine Zappacosta ve arkadaşları; sağlıklı kişilerde tek bir sigara içiminin tAA aktivitesinde %40 oranında bir düşüşe neden olduğunu saptamıştır (76). Nagler ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (77). Greabu ise sigara dumanına maruz kalan kişilerde 1. ve 3. saatteki tAA ve diğer tükürük enzim üretimini incelemiş; 1. saatte %85, 2. saatte %40 oranında azalma saptamıştır (78). Bu durum sigara dumanının sadece ağız içi dokulara değil, alfa amilaz gibi protein yapıdaki tükürük

komponentlerine de direk olarak zararlı etki göstermesiyle açıklanabilir. Özellikle sigara dumanındaki aldehitler, tükürük enzimlerinin sülfidril gruplarıyla etkileşime girerek fonksiyonel bozulmaya sebep olur (76,79). Callegari ve Lami ise günlük 20 adetten fazla sigara içen kişilerde tAA aktivitesinde azalma saptamıştır (80). Granger ve Goi kronik sigara içicisi olan ve olmayan annelerde stres ve amilaz ilişkisini araştırmış; stres ve amilaz arasında ilişki bulamazken, kronik sigara içicilerinin bazal alfa amilaz düzeylerini sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede düşük saptamıştır (82,82). Sonuç olarak, sigara dumanı alfa amilazı da içeren birçok tükürük enziminde güçlü inhibitör etkiye sahiptir. Özellikle tükürük ile yapılacak araştırmalarda örnek vermeden önce yanlış negatif sonuçları önlemek için hastalara sigara içmemeleri önerilmelidir. Bizim çalışmamızda sadece 3 gebe sigara içiyordu. Bu durumdan ötürü istatistiksel olarak anlamlı bir değer çıkmasa da yapılan karşılaştırmalarda Granger ve Goi'nin tersine sigara içenlerin bazal amilaz seviyelerinde sigara içmeyen gruba göre yükseklik saptanmıştır.

Egzersiz ve tAA ilişkisi oldukça iyi araştırılmış ve sonuçların güvenilirliği açısından birçok araştırmaya yol göstermiştir. Özellikle fiziksel egzersizin akut olarak tAA düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. Gilman egzersiz sırasında tAA konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre arttığını saptamıştır (83). Dawes 4-13 km arasında koşan sağlıklı erişkinleri incelediğinde tükürük salgısındaki protein içeriklerinin ve amilaz aktivitesinin arttığını saptamıştır (84). Allgrove 20 dakikalık egzersiz sonrasında tAA değerlerinde artış saptamıştır (85). Akut egzersize karşı tAA yanıtı iyi dökümente edilmiş olsa da kronik egzersiz ve tAA arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Günlük hayatlarında sık sık egzersiz yapan insanlarla sedanter yaşayan insanları karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Dolayısıyla tAA'yı konu alacak bir çalışmada hastaların fiziksel egzersizden kaçınmaları önerilir. Biz de çalışmamızda gebelik boyunca hafif, düzenli ve kronik egzersiz yapan gebelerin bazal tAA değerleri ile, hiç egzersiz yapmayanların tAA değerleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.

İlaç kullanımı ve tAA arasındaki ilişki de önemlidir. Özellikle adrenerjik agonist ve antagonist ilaçlar tAA salınımına direk etki ederler.

Beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu veya bu reseptörler üzerindeki blokajın ortadan kalkması tAA salınımını artırır. Dolayısıyla kardiyak hastalıklar, hipertansiyon, astım ve benzeri için kullanılan ilaçlarda dikkatli olunmalı, tAA değerlendirmesi yapılırken bu ilaçların kullanılıp kullanılmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Bizim çalışmamızda tAA değerlerini etkileyecek ilaç kullanan gebe yoktur. Bu nedenle ilaç kullanımı ile amilaz değerleri arasında bir ilişki kurulmamıştır.

Bazal tAA konsantrasyonu ve somatik hastalıklar arasındaki ilişki net olmamakla beraber yapılan bazı çalışmalar tAA aktivitesinde artış göstermiştir. Bu alandaki çalışmalar özellikle diş hekimleri tarafından yapılmış, oral ve dental hastalıklar incelenmiştir. Ancak kardiyovasküler hastalıklar ve benzeri hastalıklar ile ilgili çalışma verileri sınırlıdır. Crespi, Ryberg, Wolf ve arkadaşlarının atopik dermatitli ve astımlı çocuklarda yapmış oldukları araştırmalarda tAA konsantrasyonlarını düşük bulmuştur (86,88). Benzer şekilde Brik ve arkadaşları da juvenil idiyopatik artritli çocuklarda tAA aktivitesinin düşük olduğunu bulmuştur (89). Rodrigues Santos ise serebral palsili çocuklarda tAA aktivitesinde azalma saptamıştır (90). Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarda da tAA aktivitesinin azaldığı görülmüştür (91). Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan kişilerde ise tAA aktivitesinde artış saptanmıştır. Ancak ilginç bir şekilde bu hastalarda etyolojide sigara içimi olanlarda tAA'nın azalmış olduğu saptanmış ve bu durum sigara dumanının inhibitör etkisi ile açıklanmıştır (92). Bir diğer önemli araştırma da DM ve tAA arasındadır. Aydın ve arkadaşları Tip 2 DM'li hastalarda tAA seviyesinde artış saptamıştır (93). Daha önceki yıllarda yapılan araştırmalarda ise tip 1 DM, tip 2 DM ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır (94). Bizim çalışmamızda da Aydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmayla benzer olarak OGTT sonrası GDM tanısı almış gebelerde bazal tAA değerleri normal gruba göre yüksek bulunmuştur. Ancak GDM tanısı alan gebe sayısı sadece 2 tane olduğu için bunu istatistiki olarak yorumlamak uygun değildir.

Yali ve Lobel düşük gelir düzeyi ve eğitim durumuna sahip gebelerin alkol, sigara gibi maddeleri kullanarak hem fetusa hem de kendilerine zarar veren farklı bir başa çıkma yöntemi kullandıklarını tespit etmiştir

(95). Borcharding lise mezunu gebelerin yükseköğrenim görmüş gebelere göre daha fazla kaçınmacı tutum sergilediklerini, yükseköğrenim görmüş gebelerin ise dua etme ve dikkatini başka yöne verme ile depresyon puanlarının daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmiştir (96). Bütün çalışmalar değerlendirildiğinde stresle başa çıkarken eğitim düzeyi arttıkça gebe kadınların boyun eğici ve çaresiz yaklaşım tarzından uzaklaştıkları ve stresle başa çıkmada eğitimin olumlu katkısı olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda da gebelerin eğitim durumu arttıkça depresyon ve anksiyete skorlarında azalma saptanmıştır. Bu durum gebelerin bilinçlendikçe stresle daha iyi başa çıkabildiklerini göstermektedir.

Bir işte çalışma ve bunun sonucu elde edilen ekonomik bağımsızlığın gebe kadınları daha güçlü kıldığı ve bu kadınların daha az depresif ve anksiyetik belirtiler sergilediği bilinmektedir. Akbaş ve arkadaşları çalışmayan gebelerin depresyon puanının çalışanlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (97). Aynı şekilde Şahin ve Kılıçarslan'ın 340 gebe ile yaptığı çalışmada çalışan gebelerin depresyon skoru daha düşük bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde çalışan gebelerin sadece bir tanesinde anksiyete görülmüş, diğer tüm anksiyete ve depresyon durumu çalışmayan gebelerde izlenmiştir. Aynı şekilde çalışmayan gebelerin anksiyete ve depresyon skorları çalışan gebelerden daha yüksek bulunmuştur. Biz bu durumu, gebelerin çalıştıkça özgüvenlerinin artması, ekonomik bağımsızlık kazanmaları, ileride çocuklarına bakabilme ve çocuklarına yetebilme duygusunun anksiyetelerini azaltması ile açıkladık.

Gözüyeşil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geliri giderinden az olan gebelerin depresyon puanının geliri giderine denk ve geliri giderinden fazla olan gebelerden yüksek olduğu tespit edilmiştir (99). Şahin ve Kılıçarslan'ın çalışmasında da aylık gelirin miktarı ile depresyon puanları arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ise gelir-gider durumu ile anksiyete ve depresyon skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum büyük olasılıkla çalışma grubumuzdaki gebe sayısının az

olmasından kaynaklanmaktadır. Sayı arttıkça belki anlamlı bir sonuç elde edebiliriz.

Gebeliğin planlı olup olmamasına göre yapılan çalışmalarda depresyon, anksiyete ve stresle başa çıkma skorları araştırılmış, özellikle Yılmaz ve Beji'nin yaptığı çalışmada planlı gebeliklerde kişilerin depresyon ve anksiyete skorları düşük; stresle başa çıkma becerileri yüksek olarak hesaplanmıştır (100). Bizim çalışmamızda da planlı gebeliklerde anksiyete ve depresyon görülme sıklığı planlı olmayanlara göre daha az saptanmıştır. Çünkü gebelik planlandıkça kişinin karşılaşacağı değişikliklere karşı daha hazır olduğunu, böylece bu değişikliklerin onlarda daha az strese neden olacağını düşünmekteyiz. Bu sayede daha az kaygı ve streste daha düşük depresyon ve anksiyete skorlarının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

Gebelikteki anksiyete ve depresyonun diğer değişkenlerle ilişkisi incelendiğinde, özellikle gebelik sayısı, kötü obstetrik öykü, yaş, istenmeyen gebelik, aile desteği, eğitim düzeyi ve ekonomik durum oldukça önemli bulunmuştur. Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu gebelikte depresyon araştırmasında özellikle diğer araştırmalar ile uyumlu olarak genç yaştaki gebelerde depresyon ve anksiyete skorları yüksek bulunmuştur. Yaş arttıkça depresyon ve anksiyete skorlarında azalma izlenmiştir. Benzer şekilde gebelik sayısı ve depresif belirtiler arasında da bir ilişki vardır. İlk gebeliği olan kişilerde depresif ve anksiyetik bulgular yüksek saptanırken, gebelik sayısı dört ve üzeri olan gebelerde bu bulgular giderek azalmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gebelik sayısı ile HAD anksiyete ve depresyon skorları arasında negatif korelasyon vardır. Bu durum ilk kez karşılaşılan gebeliğin yaratmış olduğu gebelik ve doğum kaygısı ile açıklanabilmektedir. Gebelik sayısı arttıkça kişi karşılaşacağı değişikliklere karşı daha hazırlıklı olacak ve bu durum daha az anksiyete ve depresyona neden olacaktır. Bizim çalışmamızdaki bu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak bu durum çalışmaya katılan gebe sayısının azlığı ile açıklanabilir. Gebelerdeki depresif durumda aile ve eş desteği de önemli bir değişkendir. Ailesinden ve eşlerinden gerekli maddi ve manevi desteği göremeyen

gebelerde depresif bulguların daha çok olduğu görülmüştür (101). Çalışmamızda bu durum gebelerin OGTT yaptırmaya kimin refakatinde geldiği ile değerlendirilmiştir. Yalnız gelen gebelerde depresyon skorlarının daha yüksek olduğu, eş veya anne, baba ile gelen gebelerde daha düşük depresyon skorları olduğu izlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Benzer şekilde önceki gebeliklerde var olan abortus ve bebek kaybı öyküsü de daha yüksek depresyon ve anksiyete skorları ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da önceki gebeliklerinde kayıp öyküsü olan gebelerin anksiyete skorları daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu durum çalışmaya katılan gebe sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değildir.

VI. SONUÇ

Gebeliğin ikinci yarısında rutin olarak yapılan OGTT sırasındaki tAA değeri, testin başlangıcındaki değere göre anlamlı derecede artış gösterirken, ertesi günkü değer hem test öncesindeki hem de test sırasındaki değerlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum OGTT'nin başlangıcında bile gebelerde stres yükünün var olduğunu, test sırasında bu stresin daha da arttığını ve test sonrası azaldığını düşündürmektedir. Ancak HAD ölçeğine göre klinik açıdan anksiyete bulgularına rastlanmamıştır.

VII. ÖZET

Oral Glukoz Tolerans Testi Yapılan Gebelerde Stres Belirteci Olarak Tükürük Alfa Amilaz Ölçümü

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı rutin olarak uygulanan 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin gebeler üzerinde herhangi bir stres yaratıp yaratmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya gebelik dışında herhangi bir stres yükü olmayan, gebeliğinin 23. ve 28. haftaları arasında olan, sağlıklı, kronik hastalığı olmayan, rutin OGTT yapılması için tarafımıza başvuran 20 gebe alınmıştır. Çalışma sırasında hastalara 75 gram OGTT yapılmıştır. Stres belirteci olarak tükürük alfa amilaz (tAA) ölçümü yapılmış, aynı zamanda hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği doldurulmuştur. Tükürük alfa amilazı OGTT öncesinde, OGTT sırasında ve OGTT sonrası 24. saatte olmak üzere üç kez ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar HAD skorları ve sosyodemografik verilerle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: OGTT öncesi tAA düzeylerine göre, OGTT sırasındaki tAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. OGTT sonrası kontrol günü ise tAA değerleri 2.amilaz değerinden ve hatta 1.amilaz değerinden anlamlı derecede daha düşüktür. HAD ölçeği anksiyete skoru ortalaması 7.7 ± 4.4 , HAD ölçeği depresyon skoru ortalaması 4.8 ± 2.8 ' dir.

SONUÇ: OGTT gebeler için stres yaratan bir faktördür. Hem OGTT başlangıcı hem de OGTT sırasındaki anlamlı derecede tAA yüksekliği yapılan testin gebelerde stres yarattığını düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: OGTT, tükürük alfa amilaz, gebelik, stres, HAD ölçeği

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

SALIVARY ALPHA AMYLASE AS A STRESS PREDICTOR IN PREGNANT WOMEN WHO HAVE UNDERGONE OGTT

OBJECTIVE: The objective of the study is to search the stress in pregnant women whether increase or not with 75 gr oral glukose tolerance test (OGTT).

MATERIAL AND METHODS: In this prospectively designed study, we included 20 healthy pregnant women in 23-28 weeks of gestational age, who have undergone 75 gr OGTT and have not had any other stressors. Psychological stress was assessed by using salivary alpha-amylase as a psychological stress biomarker and Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale. Salivary alpha amylase levels were measured three times: just before the test (amylase-1), immediately prior to second hour blood sampling (amylase-2) and 24 hours after the OGTT (amylase-3). The results were evaluated with the sociodemographic values and HAD scores.

RESULTS : Amylase-2 level was significantly higher when compared with amylase-1 level. Amylase-3 level was significantly lower than both the amylase-1 and amylase-2 levels.

CONCLUSION : Routine OGTT applied during pregnancy may be a temporary stress factor which does not lead to emotional instability.

KEYWORDS : OGTT, Salivary alpha amylase, pregnancy, stress, HADS

IX. EKLER

Ek-1: Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (HBGOF)

Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ÇALIŞMANIN ADI :

Oral Glukoz Tolerans Testi Yapılacak Gebelerde Stres Belirteci Olarak Tükürük Alfa Amilaz Ölçümü

(Şeker Yükleme Testi Yapılacak Gebelerde Stres Göstergesi Olarak Tükürük Hormon Ölçümü)

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Bu araştırma şeker yükleme testi yapılacak olan gebelerde stres düzeyini belirlemek için tükürükte bir hormonun seviyesini ölçmeyi amaçlamaktadır. Özellikle son zamanlarda görsel ve yazılı basında şeker yükleme testi ile ilgili olarak birtakım bilgiler verilmektedir. Bu bilgilerin doruluğu veya yanlışlığı hastalarımızca doğru ve tam olarak anlaşılammakta, bu durum siz hastalarımız üzerinde şeker yükleme testi ile ilgili bir stres oluşturmaktadır. Oluşan bu stres siz gebelerimizi olumsuz etkileyebilirken yapılacak şeker yükleme testinin de yanlış sonuç vermesine sebep olabilir. Çalışmamızda vereceğiniz tükürük örneğinden bir hormon miktarı ölçülerek stres düzeyinizin belirlenmesi, bunun test bittikten sonraki hali ile karşılaştırılması planlanmaktadır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz sizden şeker yükleme testini yaptırmadan önce, yaptırdıktan sonra ve sonuç almaya geldiğinizde olmak üzere toplam üç defa tükürük rneği alınacaktır. İlk tükürük rneği sorumlu araştırmacı tarafından alınacaktır. Öncelikle yaklaşık bir çay bardağı kadar temiz soğuk su ağzınızı alkalamanız için verilecek ve bir süre ağzınızı alkalamanız gerekecektir. Daha sonra beş dakika boyunca kendi tkrğnz ağzınızda biriktirmeniz ve beş dakika sonunda size söylendiğinde önceden verilmiş olan kırmızı kapaklı temiz kapların içine tükürük örneğini vermeniz istenecektir. Daha sonra şeker yükleme testini doktorunuzun önerdiği şekilde yaptırmanız gerekmektedir. şeker yükleme testiniz tamamlandıktan sonra tekrar temiz soğuk su ile ağzınızı bir süre alkalamanız istenecek ve yeniden beş dakika süre ile tükürük biriktirerek ikinci bir temiz kırmızı kapaklı tüpe tükürük örneğini vermeniz gerekecektir. Son olarak bir sonraki gün sonuç almaya geldiğinizde yine aynı şekilde üçüncü ve son defa tükürük rneği vermeniz istenecektir.

ÇALIşMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde stres düzeyiniz ölçülebilecektir. Eğer yüksek saptanırsa bu konuda size bilgi verilecek , stresinizi azaltmak için neler yapmanız gerektiği ile ilgili olarak danışmanlık sağlanacaktır. Ayrıca yapılmış olan şeker yükleme testinin daha doğru şekilde değerlendirilmesi sağlanabilecektir. Araştırmadan elde edilen tıbbi bilgiler sizin gibi diğer hastaların da tedavisinde kullanılabilir ve onların da fayda görmesi sağlanabilir.

KİşİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllülerin orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilirler. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamanız halinde gönüllü veya yasal temsilciniz söz konusu bilgilere erişime izin vermiş olacaksınız. Çalışma sonunda elde edilen tıbbi bilgiler bilimsel yayınlar ve bilimsel toplantılarda kullanılabilir, yayımlanabilir. Ancak bu durumda bile kimliğinizi ortaya çıkarabilecek tüm kayıtlar gizli tutulacak ve kesinlikle kamuoyuna açıklanmayacaktır. Yasalarla bu haklarınız koruma altında olup, kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAşVURULACAK KİşİLER :

Araştırma süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun olduğunda aşağıdaki doktor ile günün 24 saatinde irtibat kurabilirsiniz.

Dr. Mustafa Melih ERKAN Telefon : +905075775398

Çalışmaya Katılma Onayı :

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hr irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz.

Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Veli/Vasinin Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Tanık ¹ Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

Ek- 2: Olgu Takip Formu

Oral Glukoz Tolerans Testi Yapılacak Gebelerde Stres Belirteci Olarak Tükürük Alfa Amilaz Ölçümü

İsim :

Tarih:

Yaş :

Telefon :

Adres :

Gebelik haftası :

Boy :

Kilo :

Beden kitle indeksi :

Tansiyon :

SORULAR :

1- Medeni durum :

- a. Bekar
- b. Dini nikah ile evli
- c. Resmi nikah ile evli
- d. Boşanmış
- e. Evli ancak ayrı yaşıyor

2- İş :

- a. Ev hanımı
- b. İşçi
- c. Memur
- d. Esnaf/Serbest meslek
- e. Öğrenci

3- Eğitim durumu :

- a. İlkokul
- b. Ortaokul
- c. Lise
- d. Üniversite
- e. Yüksek lisans

4- Gelir gider durumu :

- a. Gelir giderden az
- b. Gelir gidere eşit
- c. Gelir giderden fazla

5- Sosyal güvence durumu :

- a. Yok
- b. Yeşilkart
- c. SGK (Bağkur/Sosyal Sigortalar Kurumu/Emekli sandığı)
- d. Özel Sigorta

6- Özgeçmiş / Kronik hastalık öyküsü :

- a. Özellik yok
- b. Diyabet öyküsü
- c. Tansiyon
- d. Hipotiroidi
- e. Hipertiroidi
- f. Psikiyatrik bozukluklar
- g. Kardiyak hastalık
- h. Böbrek hastalığı
- i. Romatolojik hastalıklar

7- Gebelik öyküsü :

- a. Gravida :
- b. Parite :
- c. Abort :
- d. Yaşayan :
- e. Ektopik :
- f. Küretaj :

8- Alkol kullanımı :

- a. Yok
- b. Var :

9- Sigara kullanımı :

- a. Yok
- b. Var :

10- Operasyon öyküsü :

- a. Yok
- b. Var :

11- İlaç kullanım öyküsü :

- a. Yok
- b. Var :

12- Hastaneye başvuru sayısı :

13- Obstetri polikliniğine başvuru sayısı :

14- Obstetri polikliniğine OGTT nedenli başvurmayan hastaların başvuru sebebi:

15- Önceki gebelik öyküsü :

- a. Yok
- b. Erken doğum
- c. Anomali öyküsü
- d. Bebek Kaybı / IUMF öyküsü
- e. Prenatal invaziv işlem öyküsü

16- Planlı gebelik mi?

- a. Evet
- b. Hayır

17- Günlük yapılan egzersiz :

- a. Yok
- b. Yürüyüş
- c. Yüzme
- d. Pilates
- e. Yoga
- f. Kültür fizik

18- Ailede Diyabetes Mellitus öyküsü :

- a. Var
- b. Yok

19- Alınan kilo :

20- Muayeneye eşlik eden refakatçi durumu :

- a. Yalnız
- b. Eşi ile
- c. Çocuğu ile
- d. Anne veya baba

Saat :

İlk numune alım tarih ve saati :

OGTT sonrası numune alım tarih ve saati :

Sonuç verilirken numune alım tarih ve saati :

	0.Saat	1.Saat	2.Saat
75 gram OGTT			

İsim :	1. Numune (OGTT öncesi)	2. Numune (OGTT sonrası)	3.Numune (24 saat sonra)
Alfa amilaz			

Ek-3: HAD Ölçeği

HAD ÖLÇEĞİ

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, patlayacak gibi hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman,
- Bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç de öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla
- Bazen
- Pek sık değil
- Çok seyrek

X. KAYNAKLAR

1. Brown CC. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology. *Psychophysiology* 1970;7(1):65-85.
2. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19(4):313-33.
3. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(4):486-96.
4. Bugdayci G, Yuktasir B, Serife O, Yalcin HB, Sonmez GT, Cakici H. Atletlerde Egzersizin Tukuruk Alfa Amilaz Aktivitesi Üzerine Etkisi (The Effect of Exercise on the Salivary Alpha-Amylase Activity in Athletes). *Turk Klin. Biyokim. Derg.* 2013;11(1):1-5.
5. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney a M, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. *Hum. Reprod.* 2014;29(5):1067-75.
6. Gokmen FG. *Sistematik Anatomi*. 1st ed. (Gokmen FG, ed.). izmir: Nobel Tip Kitabevi; 2008:469-472.
7. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy.pdf*. 7th ed. (Moore KL, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2014:670-671.
8. Norton NS. *Netter ' S Advanced Head and Neck Flash Cards*. 1st ed. (Norton NS, ed.). Omaha; 2007.
9. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology, 24th Edition*. 24th ed. (Barrett KE, ed.). New York: Mc-Graw Hill,Lange; 2012:1729-1733.
10. Gartner LP, Hiatt JL. Digestive System, Glands. In: Gartner LP, ed. *Color Textbook of Histology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001:411-16.

11. Oliver C, Auth RE, Hand AR. Formation and fate of ethionine-induced cytoplasmic crystalloids in rat parotid acinar cells. *Am. J. Anat.* 1979;155(2):185-99.
12. Ross MH, Gordon KL, Pawlina W. Digestive system, oral cavity and associated structures, salivary glands. In: Ross MH, ed. *Histology, A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:454-464.
13. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. In: Hall JE, ed. Vol 408. 12th ed. Mississippi: Saunders; 2011:775-76.
14. Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: A literature review. *J. Prosthet. Dent.* 2002;88(3):337-43.
15. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology*. 8th ed. (Nanci A, ed.). St.Louis: Elsevier Inc.; 2013:210-212.
16. Jenkins GN. *The Physiology and Biochemistry of the Mouth*. 4th ed. (Jenkins GN, ed.). Blackwell Scientific Publications; 1978:284-359.
17. Aktas A, Giray B, Aktas G. Tukuruk (Salya); Ozellikleri ve Gorevleri Tani Acisindan Degeri. *J. Clin. Sci. ADO* 2009;3(2):361-367.
18. Zakowski JJ, Bruns DE. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1985;21(4):283-322.
19. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br. Dent. J.* 1992;172(8):305-12.
20. Dowd FJ. Saliva and dental caries. *Dent. Clin. North Am.* 1999;43(4):579-97.
21. Speirs RL, Herring J, Cooper WD, Hardy CC, Hind CR. The influence of sympathetic activity and isoprenaline on the secretion of amylase from the human parotid gland. *Arch. Oral Biol.* 1974;19(9):747-52.
22. Laurikainen K, Laurikainen E, Tenovuo J, Kaila T, Vilja P. Effects of a beta-blocking agent, timolol maleate, on saliva in healthy volunteers. *Scand. J. Dent. Res.* 1988;96(2):121-7.
23. Niderfors T, Ericsson T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion. *J. Dent. Res.* 1994;73(1):5-10.
24. Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(1):137-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.05.012.

25. Ehlert U, Erni K, Hebisch G, Nater U. Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(12):5130-3.
26. Kocatürk U. *Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü*. 9th ed. (Kocatürk U, ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005:730.
27. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1946;6:117-230.
28. McChance KL. Stress and Disease. In: McChance KL, ed. *Pathophysiology - The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 6th ed. Missouri: Mosby-Elsevier; 2009:299-317.
29. Eriksen HR, Olf M, Murison R, Ursin H. The time dimension in stress responses: relevance for survival and health. *Psychiatry Res.* 1999;85(1):39-50.
30. Yang E V, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *Int. Immunopharmacol.* 2002;2(2-3):315-24.
31. Hayashi M, Takeda H, Takada K, Inazu M, Tsuji M, Matsumiya T. Age-related decline in emotional adaptability to short-term stressful situation: The participation of the monoaminergic nervous systems in the cerebral limbic system. *Pathophysiology* 1998;5(2):125-130.
32. Vollhardt LT. Psychoneuroimmunology: a literature review. *Am. J. Orthopsychiatry* 1991;61(1):35-47.
33. Merchant AT, Pitiphat W, Ahmed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in men. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003;134(12):1591-1596.
34. Magri F, Cravello L, Barili L, et al. Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clin. Exp. Res.* 2006;18(2):167-70.
35. Warne JP. Shaping the stress response: interplay of palatable food choices, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009;300(1-2):137-46.
36. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002;51(6 Suppl 1):5-10.
37. Cury PR, Araújo VC, Canavez F, Furuse C, Araújo NS. Hydrocortisone affects the expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *J. Periodontol.* 2007;78(7):1309-15.

38. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J. Periodontol.* 2011;82(2):287-92.
39. Nakane H, Asami O, Yamada Y, Ohira H. Effect of negative air ions on computer operation, anxiety and salivary chromogranin A-like immunoreactivity. *Int. J. Psychophysiol.* 2002;46(1):85-9.
40. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin. Physiol.* 1996;16(4):433-48.
41. Da Costa D, Larouche J, Dritsa M, Brender W. Variations in stress levels over the course of pregnancy: factors associated with elevated hassles, state anxiety and pregnancy-specific stress. *J. Psychosom. Res.* 1999;47(6):609-21.
42. Karaçam Z, Ançel G. Depression, anxiety and influencing factors in pregnancy: a study in a Turkish population. *Midwifery* 2009;25(4):344-56.
43. Blechman EA, Lowell ES, Garrett J. Prosocial coping and substance use during pregnancy. *Addict. Behav.* 24(1):99-109.
44. Baor L, Soskolne V. Mothers of IVF and spontaneously conceived twins: a comparison of prenatal maternal expectations, coping resources and maternal stress. *Hum. Reprod.* 2010;25(6):1490-6.
45. Halbreich U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low birth weight, and postpartum depressions--the need for interdisciplinary integration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193(4):1312-22. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.103.
46. Knackstedt MK, Hamelmann E, Arck PC. Mothers in stress: consequences for the offspring. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005;54(2):63-9.
47. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology* 1996;7(4):339-45.
48. Marcoux S, Bérubé S, Brisson C, Mondor M. Job strain and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* 1999;10(4):376-82.
49. Glover V, O'Connor TG. Effects of antenatal stress and anxiety: Implications for development and psychiatry. *Br. J. Psychiatry* 2002;180:389-91.
50. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJH, Visser GHA, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2003;44(6):810-8.

51. Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJ, Bermond B, Hoogstraten J, Nieuw Amerongen A V. Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosom. Med.* 58(4):374-82.
52. Skosnik PD, Chatterton RT, Swisher T, Park S. Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *Int. J. Psychophysiol.* 2000;36(1):59-68.
53. Bosch JA, de Geus EJC, Veerman ECI, Hoogstraten J, Nieuw Amerongen A V. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity. *Psychosom. Med.* 65(2):245-58.
54. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch. Oral Biol.* 2004;49(12):963-8.
55. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Gender-specific differences in salivary biomarker responses to acute psychological stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1098:510-5.
56. El-Sheikh M, Erath SA, Buckhalt JA, Granger DA, Mize J. Cortisol and children's adjustment: the moderating role of sympathetic nervous system activity. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2008;36(4):601-11.
57. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2010;23(3):199-203.
58. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995;18(7):1029-33.
59. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61. doi:10.2337/dc11-S011.
60. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63. doi:10.2337/dc12-s011.
61. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66. doi:10.2337/dc13-S011.
62. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyat. Derg.* 1997;8(4).
63. Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, et al. Correlation between salivary alpha-amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.* 32(2):120-3.

64. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 1995;24(6):273-5.
65. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int. J. Psychophysiol.* 2005;55(3):333-42.
66. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom. Med.* 65(3):450-60.
67. Guglielminotti J, Dehoux M, Mentré F, et al. Assessment of salivary amylase as a stress biomarker in pregnant patients. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2012;21(1):35-9.
68. Giesbrecht GF, Granger DA, Campbell T, Kaplan B. Salivary alpha-amylase during pregnancy: diurnal course and associations with obstetric history, maternal demographics, and mood. *Dev. Psychobiol.* 2013;55(2):156-67.
69. Abrao ALP, Leal SC, Falcao DP. Salivary and serum cortisol levels, salivary alpha-amylase and unstimulated whole saliva flow rate in pregnant and non-pregnant. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014;36(2):72-8.
70. Nierop A, Bratsikas A, Klinkenberg A, Nater UM, Zimmermann R, Ehlert U. Prolonged salivary cortisol recovery in second-trimester pregnant women and attenuated salivary alpha-amylase responses to psychosocial stress in human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(4):1329-35.
71. Salvolini E, Di Giorgio R, Curatola A, Mazzanti L, Fratto G. Biochemical modifications of human whole saliva induced by pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998;105(6):656-60.
72. Naumova EA, Sandulescu T, Al Khatib P, et al. Acute short-term mental stress does not influence salivary flow rate dynamics. *PLoS One* 2012;7(12):e51323.
73. Ben-Aryeh H, Fisher M, Szargel R, Laufer D. Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age. *Arch. Oral Biol.* 1990;35(11):929-31.
74. Aguirre A, Levine MJ, Cohen RE, Tabak LA. Immunochemical quantitation of alpha-amylase and secretory IgA in parotid saliva from people of various ages. *Arch. Oral Biol.* 1987;32(4):297-301.
75. Pajukoski H, Meurman JH, Snellman-Gröhn S, Keinänen S, Sulkava R. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute care

- geriatric ward. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997;84(3):265-71.
76. Zappacosta B, Persichilli S, Mordente A, et al. Inhibition of salivary enzymes by cigarette smoke and the protective role of glutathione. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002;21(1):7-11.
 77. Nagler R, Lischinsky S, Diamond E, Drigues N, Klein I, Reznick AZ. Effect of cigarette smoke on salivary proteins and enzyme activities. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000;379(2):229-36.
 78. Greabu M, Battino M, Totan A, et al. Effect of gas phase and particulate phase of cigarette smoke on salivary antioxidants. What can be the role of vitamin C and pyridoxine? *Pharmacol. Rep.* 59(5):613-8.
 79. Leuchtenberger C, Leuchtenberger R, Zbinden I. Gas vapour phase constituents and SH reactivity of cigarette smoke influence lung cultures. *Nature* 1974;247(5442):565-7.
 80. Callegari C, Lami F. Cigarette smoking and salivary amylase activity. *Gut* 1984;25(8):909.
 81. Granger D a, Kivlighan KT, el-Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR. Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1098:122-44.
 82. Goi N, Hirai Y, Harada H, et al. Comparison of peroxidase response to mental arithmetic stress in saliva of smokers and non-smokers. *J. Toxicol. Sci.* 2007;32(2):121-7.
 83. Gilman S, Thornton R, Miller D, Biersner R. Effects of exercise stress on parotid gland secretion. *Horm. Metab. Res.* 1979;11(7):454.
 84. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol.* 1972;220(3):529-45.
 85. Allgrove JE, Gomes E, Hough J, Gleeson M. Effects of exercise intensity on salivary antimicrobial proteins and markers of stress in active men. *J. Sports Sci.* 2008;26(6):653-61.
 86. Crespi H, Armando I, Tumilasci O, et al. Catecholamines levels and parotid secretion in children with chronic atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1982;78(6):493-7.
 87. Ryberg M, Möller C, Ericson T. Effect of beta 2-adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J. Dent. Res.* 1987;66(8):1404-6.

88. Wolf JM, Nicholls E, Chen E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol. Psychol.* 2008;78(1):20-8.
89. Brik R, Livnat G, Pollack S, Catz R, Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J. Rheumatol.* 2006;33(12):2532-7.
90. Rodrigues Santos MTB, Siqueira WL, Nicolau J. Amylase and peroxidase activities and sialic acid concentration in saliva of adolescents with cerebral palsy. *Quintessence Int.* 2007;38(6):467-72.
91. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J. Dent. Res.* 2008;87(4):308-18.
92. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative stress indices in COPD--Broncho-alveolar lavage and salivary analysis. *Arch. Oral Biol.* 2007;52(1):36-43.
93. Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2007;40(1):29-35.
94. Artino M, Dragomir M, Ionescu S, Bădița D, Niță V, Chițoi E. Diurnal behaviour of some salivary parameters in patients with diabetes mellitus (protein concentration, amylase activity, density)--note I. *Rom. J. Physiol.* 35(1-2):79-84.
95. Yali AM, Lobel M. Coping and distress in pregnancy: an investigation of medically high risk women. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 1999;20(1):39-52.
96. Borcharding KE. Coping in healthy primigravidae pregnant women. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 38(4):453-62.
97. Akbaş E, Vırt O, Kalendaroğlu O, Savaş AH, Sertbaş G. Gebelikte sosyodemografik değişkenlerin kaygı ve depresyon düzeyleriyle ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:85-91.
98. Şahin EM, Kılıçarslan S. Son trimester gebelerin depresyon ve kaygı düzeyleri ile bunları etkileyen etmenler. *Trak. Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2010;27:51-8.
99. Gözüyeşil EY, Şirin A, Çetinkaya Ş. Gebe kadınlarda depresyon durumu ve bunu etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Derg.* 2008;3:39-66.
100. Yılmaz SD, Beji NK. Gebelerin stresle başa çıkma, depresyon ve prenatal bağlanma düzeyleri ve bunları etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg.* 2010;20(3):99-108.

101. elik F, Kken GN, Yilmazer M. Gebelikte Depresyon Semptomlarının Sıklığı ve Depresyon Gelişimini Etkileyen Faktörler. *Anadolu Tıbbi Araştırmalar Derg.* 2013;7(2):110-117.