



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

GESTASYONEL DİYABETTE TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ

Dr. Faruk YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM – 2018



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

GESTASYONEL DİYABETTE TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ

Dr. Faruk YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOğLU**

ERZURUM – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	3
2.1.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Prevalans	3
2.1.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Risk Faktörleri	4
2.1.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi	6
2.1.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Tarama ve Tanı	10
2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	17
2.1.6. Gestasyonel Diyabette Uzun Dönemde Prognoz.....	19
2.1.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Tedavi ve Takip	20
2.2. Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler	27
2.2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Radikalleri.....	28
2.2.2. Oksidatif Hasar Mekanizmaları	30
2.2.3. Antioksidan Sistemler.....	32
2.2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	33
2.2.3.2. Non-Enzimatik Antioksidanlar	35
2.2.3.3. Total Antioksidan Seviye	36
2.2.3.4. Tiyo(-SH) / Disülfid(-S-S-) Dengesi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi.....	39
3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	40
3.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	41
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ.....	75



ÖZET

Gestasyonel Diyabette Tiyol/Disülfid Dengesi

Amaç: Artmış oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneğinde yer aldığı gösterilmektedir. Biz bu tez çalışmamızda oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılan tiyol / disülfid dengesi yeni geliştirilmiş bir teknik kullanarak ölçmeyi ve oksidatif stresin GDM ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışma, Ağustos 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğinde gerçekleştirildi. Polikliniğimize başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 61 gebe alındı. GDM saptanan 31 gebe vaka grubu olarak, GDM saptanmayan 30 sağlıklı gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Hastalarımızdan en az 12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri vakit kaybedilmeden santrifüj edilip -80 °C de korunmak üzere eppendorf tüpüne alınarak saklandı. Bu kan örnekleri tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderildi ve Roche'un Cobas 510 analizöründe analiz edildi.

Bulgular: GDM grubunda gravida $2,9 \pm 1,7$ (p:0.005) ve parite $1,8 \pm 1,5$ (p:0.002) anlamlı olarak kontrol grubundan yüksekti. GDM olan grupta total tiyol $396,6 \pm 60,2$, nativ tiyol $371,2 \pm 58,3$ olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise total tiyol $468,3 \pm 66,7$, nativ tiyol $434,2 \pm 62$ olarak tespit edildi. GDM olan grupta total tiyol seviyesi (p<0.001) ve native tiyol seviyesinin (p<0.001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik. Disülfid seviyesi GDM kolunda $17 \pm 6,3$, kontrol grubunda ise $12,7 \pm 5,2$ olarak tespit edildi, disülfid düzeylerinde anlamlı fark yoktu (p:0.06).

Sonuç: GDM'li gebelerin serumlarında nativ tiyol ve total tiyol seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla önemli ölçüde azalmış olduğunu, disülfid düzeyinin ise göreceli olarak arttığını tespit ettik. Bu bulgular bize GDM'li hastalarda artmış kan glikozu düzeyinin ve buna bağlı olarak artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin GDM patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Disülfid, Gestasyonel Diyabet, Oksidatif Stres, Tiyoller

ABSTRACT

Thiol / Disulfide Balance In Gestational Diabetic Patients

Objective: Increased oxidative stress has been shown to be involved in the pathogenesis of many diseases. In this thesis, we aimed to measure the thiol / disulfide balance used as a marker of oxidative stress using a newly developed technique and to evaluate the association of oxidative stress with GDM.

Material and Methods: This prospective study was conducted between August 2015 and October 2015 in the Erzurum Regional Training and Research Hospital Endocrinology and Metabolism clinic. 31 pregnant women with GDM were included in the study group and 30 healthy pregnant women without GDM were included as the control group. Blood samples taken after fasting for at least 12 hours from our patients, immediately centrifuged and taken to an eppendorf tube to be protected at -80°C . These blood samples were sent to the Medical Biochemistry Laboratory of Ankara Yildirim Beyazıt University under suitable conditions. Thiol and disulfide levels analyzed in Roche's Cobas 510 analyzer.

Results: In the GDM group, gravida $2,9 \pm 1,7$ ($p:0.005$) and parity $1,8 \pm 1,5$ ($p:0.002$) were significantly higher than the control group. In the group with GDM, we found total thiol levels were $396,6 \pm 60,2$, native thiol levels were $371,2 \pm 58,3$. In the control group, we found that total thiol levels were $468,3 \pm 66,7$ and native thiol levels were $434,2 \pm 62$. We found that total thiol levels ($p<0.001$) and native thiol levels ($p<0.001$) were significantly lower in the GDM group than in the control group. Disulfide levels were $17 \pm 6,3$ in the GDM group and $12,7 \pm 5,2$ in the control group. There was no significant difference between the two groups in terms of disulfide levels ($p: 0.06$).

Conclusion: We found that the levels of native thiol and total thiol were significantly reduced in pregnant with GDM compared to the healthy control group. And also the levels of disulphide in pregnant with GDM has relatively increased. These findings suggest that increased oxidative stress and reduced antioxidant capacity may play a role in the pathogenesis of GDM due to increased blood glucose levels in patients with GDM.

Key Words: Disulfide, Gestational Diabetes, Oxidative Stress, Thiols

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim boyunca bilgi, görgü ve klinik deneyimlerinden her zaman faydalandığım klinik eğitim sorumlumuz ve uzmanlık tezimin hazırlanması aşamasında hiç bir yardımını esirgemeyen kıymetli tez hocam sayın Doç. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU'na,

Uzmanlık ihtisasım boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana yol gösteren çok değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ ve Uzm. Dr. Doğan GEZDİRİCİ başta olmak üzere tüm yandal uzmanlarına ve dahiliye uzmanlarına,

Numunelerimizin çalışılmasında ve sonuçlanmasında desteklerini esirgemeyen, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Özcan EREL ve emeği geçen tüm laboratuvar çalışanlarına,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer sağlık çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük emek ve katkıları olan annem, babam ve amcalarım olmak üzere tüm değerli aile büyüklerime, Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Son olarak minnet ve teşekkürlerin en büyüğünü iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Türkan Tuğba'ya ve varlığıyla dünyamı aydınlatan küçük afacan oğlum Muhammed Emre'm e etmek istiyorum. İyi ki varsınız...

Dr. Faruk YILDIZ
Erzurum, 2018

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. GDM varlığında Total TiyoI'un ROC Eğrisi..... 49

Şekil 2. GDM varlığında Nativ TiyoI'un ROC Eğrisi 50



TABLÖLAR DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Tablo 1. GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi	5
Tablo 2. GDM veya gebelikte aşikar diyabet tanısı için eşik değerler.....	12
Tablo 3. Gebelikte hiperglisemik bozuklukların tarama ve tanısı için genel strateji	13
Tablo 4. GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri	15
Tablo 5. GDM tanısı için önerilen OGTT ve eşik değerleri.....	15
Tablo 6. GDM tedavisinde Glisemik hedefler	20
Tablo 7. Gebelikte, pregestasyonel VKİ ye göre önerilen kilo artış miktarları	21
Tablo 8. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	42
Tablo 9. Çalışma gruplarının tiyol ve disülfid değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 10. Grupların CBC ve diğer biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 11. GDM grubunda tiyol parametreleri ile gravida, parite arasındaki iki değişkenli korelasyon analizi.....	45
Tablo 12. GDM grubunda disülfid parametreleri ile gravida, parite arasındaki iki değişkenli korelasyon analizi.....	45
Tablo 13. GDM'li hastalarda tiyol homeostaz parametreleri ile diğer değişkenler arasındaki iki değişkenli korelasyon analizi	47
Tablo 14. GDM'li hastalarda disülfid homeostaz parametreleri ile diğer değişkenler arasındaki iki değişkenli korelasyon analizi	48
Tablo 15. Total tiyol ve Nativ tiyol ölçüm düzeylerinin GDM varlığındaki ROC analizleri	49
Tablo 16. GDM'li hastalarda native tiyol ve total tiyol ile bazı farklı parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	Amerikan Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
APG	Açlık Plazma Glikozu
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CBC	Tam Kan Sayımı
DCCT	Diyabet Kontrolü Ve Komplikasyonları Çalışması
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Redükte Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
HAPO	Hiperglisemi Ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları Çalışması
hPGH	İnsan Plasental Büyüme Hormonu
hPL	İnsan Plasental Laktojen
IADPSG	Uluslararası Diyabet Ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği
IL-6	İnterlökin Altı
LOOH	Lipid Peroksitler
MDA	Malondialdehit
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
O₂⁻	Süperoksit Radikali
OAD	Oral Antidiyabetik İlaç
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OH⁻	Hidroksil Radikali
OSI	Oxidative Stress Index
PG	Plazma Glikozu
PGDM	Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
RDS	Solunum Güçlüğü Sendromu
ROC	Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristikleri)
ROS	Reactive Oxygen Species (Serbest Oksijen Radikalleri)

SBMG	Evde Kan Glukoz Ölçümü
-SH	Nativ Tiyol
SOD	Süperoksit Dismutaz
-S-S-	Disülfid Bağı
TAS	Total Antioxidant Status (Toplam Antioksidan Durumu)
TBARS	Tiobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
TEMED	Türkiye Endokrin Ve Metabolizma Derneği
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	Total Oxidant Status (Toplam Oksidan Durumu)
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Tiyoller, merkaptanlar olarak da bilinen, karbon atomuna (C) bağlı, sülfhidril (-SH) grubu bulunan, vücuttaki herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşmasını önlemede kritik öneme sahip organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein, γ -glutamilsistein) oluşturur (1). Oksidatif stres koşullarında, reaktif oksijen ürünlerinin bulunduğu ortamda tiyollerdeki sistein(cys) rezidüleri, oksidasyon reaksiyonuna girerek disülfid bağı (-S-S-) şeklini alırlar. Bu indirgenmiş disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redükte olabilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sürdürülür ve bu denge yaşamsal bir öneme sahiptir. Oksidatif stresle bu denge disülfid lehine kayar, vücudun ana antioksidan tamponları olan tiyoller serumda azalır.

Dahası, dinamik tiyol disülfid homeostazı; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, parkinson, alzheimer, friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz(MS), amiotropik lateral skleroz(ALS) ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde anormal tiyol/disülfid dengesinin bağlantılı olduğu gösterilmiştir (1).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelik öncesinde açıkça tip1 veya tip2 diyabet tanısı olmayan gebelerde, gebeliğin 2. ya da 3. trimesterinde tanısı koyulan glikoz intoleransının herhangi bir derecesi olarak tanımlanır (2). Sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber, günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir.

ADA, dünya genelinde obezite ile paralel olarak GDM ve tip 2 diyabetteki artışın kayda değer ve endişe verici olduğunu belirtmiştir. ADA'ya göre tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır. Hastalığın insidansı ilerleyen anne yaşı ve obezite ile birlikte artma eğilimindedir. İnsülin duyarlılığının azalması, pankreatik beta hücrelerden yetersiz insülin sekresyonu ve hiperglisemi, bu heterojen bozukluğun sabit bileşenleridir. GDM'nin, makrozomi, omuz distosisi,

doğum yaralanmaları, preeklampsi, annelerde tip 2 diyabet gelişme riskinde artış ve çocuklukta uzun süreli sağlık sorunları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

GDM gelişim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, etyopatogeneizde suçlanan birçok faktör vardır. Artmış inflamasyonla ilişkili olarak maternal adipoz dokudan salgılanan adipokinler, plasentadan salgılanan $\text{tnf-}\alpha$, IL-6 gibi sitokinler ve hPL, hPGH gibi çeşitli hormonların patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir. Artmış oksidatif stresin GDM patogenezinde rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. Literatürde özellikle tip 2 diyabet ve oksidatif stres ile bozulmuş antioksidan savunma sistemi arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur (2, 3). Ancak bununla birlikte, oksidatif stres ile GDM patogenezi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bugüne kadar sınırlı sayıda çalışma olduğunu gördük. Bu çalışmanın amacı, oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılan tiyol / disülfid dengesini yeni geliştirilmiş bir teknik kullanarak ölçmek ve oksidatif stresin GDM ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelik öncesinde açıkça tip1 veya tip2 diyabet tanısı olmayan gebelerde, gebeliğin 2. ya da 3. trimesterinde tanısı koyulan glikoz intoleransının herhangi bir derecesi olarak tanımlanır (4). Birinci trimesterde diyabet tanısı alan kadınlar ise önceden var olan pregestasyonel diyabet hastalığı (PGDM) olarak sınıflandırılmalıdır (tip2 diyabet, nadiren de tip 1 diyabet) (4). Toplumda yaygın olarak görülen obezite ve insülin direnci tanı konulmamış tip 2 diyabetin üreme çağındaki kadınlarda sıklığını arttırmıştır (5).

GDM uzun yıllar boyunca ilk kez gebelik sırasında fark edilen glikoz intoleransının herhangi bir derecesi olarak tanımlanmıştır ve gebelik sonrasında kalıcı olabilmektedir (4). Uzun süreçte ise ilk tanıdan sonraki yıllarda GDM'li kadınlarda tip 2 diyabet gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (6). Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gebelik sırasında tanı alan ancak konsepsiyon öncesinde prediyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelikle ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabet olan GDM den ayrılması gerektiğini belirtmektedir.

Hipergliseminin derecesine bağlı olarak en sık makrozomi görülmekle birlikte travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilürubinemi, kardiyak septal hipertrofi, daha kontrolsüz maternal hiperglisemi durumlarında ise fetal asidoz ve hipoksi sonucu mortalite artışı gibi neonatal metabolik sorunlara yol açması sebebiyle GDM önemli bir hastalıktır. PGDM de embriyo konsepsiyondan itibaren hiperglisemi etkisi altında olduğundan, konjenital malformasyonlar tipik olarak gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan GDM'ye oranla daha sık görülür.

2.1.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da Prevalans

GDM tanı ve taramasında kullanılan test stratejilerindeki farklılıklar ve cut-off değerlerinin uluslararası anlamda farklılık göstermesi sebebiyle yapılan prevalans çalışmalarındaki rakamlar ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmektedir.

Amerikan Diyabet Derneğinin 2017 yılında yayınladığı rehberde hem ABD hem de dünya genelinde obezite ile paralel olarak GDM ve tip 2 diyabetteki artışın kayda değer ve endişe verici olduğu belirtilmektedir. ADA'ya göre tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır (7).

Almanya'da ülke genelinde yapılan ve 2017 yılında yayınlanan GDM prevalans çalışmasında, 2014-2015 yıllarını kapsayan toplam gebelerin %80'i retrospektif olarak taranmış ve genel GDM prevalansı %13,2 olarak tespit edilmiştir (8). Aynı çalışmada GDM prevalansının yaşla birlikte arttığı ve 45 yaş üstü gebelerde prevalansın %26'ya yükseldiği tespit edilmiştir (8).

Genel olarak dünya genelinde gebelikte hiperglisemi prevalansı (gebelikte GDM ve gebelikte tip2 diyabet birlikte) yaklaşık %15 olarak tahmin edilmektedir. Avrupada ise bu oran %12,6 civarındadır (9).

Türkiye'de değişik yörelerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda GDM prevalansının %3-9,2 arasında değiştiği, kullanılan tanı kriterine bağlı olarak bu oranın %11,4'e kadar çıktığı bildirilmiştir (10, 11). 2011-2013 yılları arasında Ankara da tek merkezli yürütülen bir çalışmada ise GDM prevalansı genel toplumda %8,4 olarak bildirilmiştir (12). Türkiye'de yaşa bağlı GDM prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise ileri yaş grubunda GDM prevalansı %15,4 olarak bildirilmiştir (13).

2.1.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da Risk Faktörleri

Hemen hemen yapılan bütün çalışmalarda yüksek gebe yaşının GDM için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur, özellikle 25 yaş üstü bireylerde bu risk 8-10 kat artmaktadır (14). Farklı ırk ve etnik kökenin GDM prevalansını etkilediği bilinmektedir. GDM prevalansı yerli Amerikalılar, Hint kökenliler, Afro-Amerikalılar, İspanyol kökenliler ve Asyalı kadınlarda daha yüksek olarak bildirilmiştir (15).

Obezite İnsulin direncine yol açması nedeni ile GDM için önemli bir risk faktörü olup yapılan çalışmalarda gebelik öncesi BMI arttıkça GDM prevalansının arttığı görülmüştür (16). Tüm bunlara ek olarak kötü obstetrik öykü, birinci derece

yakınlarında diyabet olması ve bir önceki gebelikte GDM öyküsü, önceki gebelikte makrozomik($\geq 4000\text{g}$) bebek doğurma öyküsü, metabolik sendrom, PCOS ve gebelikte aşırı kilo alımının GDM ile ilişkilendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (17).

Tablo 1. GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

Risk	Kriterler	Tarama Önerisi
Düşük	-25 yaşından küçük -Kötü obstetrik öyküsü olmayan -Yüksek riskli etnik grupta olmayan -Doğumda ve gebelik öncesi normal ağırlıkta olan -Birinci derece akrabalarında DM öyküsü olmayan -Glikoz metabolizması normal olan gebeler	-Tarama için glukoz yükleme testi gerekli değildir. (Tüm kriterler sağlanmalıdır)
Orta	-Yüksek prevalanslı etnik gruba mensup olmaması (İspanyol kökenli, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler) -Düşük/yüksek risk grubuna dahil olmama -Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenme ancak GDM olmaması	-24-28.haftalar arası 50 gr glukoz yükleme testi yapılır.
Yüksek	-Belirgin obezite ($\text{BKİ} > 27 \text{ kg/m}^2$) -Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü -Birinci derece akrabalarda DM öyküsü -Glukoz intoleransı öyküsü -Glukozüri -Önceki GDM öyküsü	-Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli; eğer DM saptanmazsa test 24-28.haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekrarlanmalı

2.1.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

İnsülin; kas, karaciğer ve yağ dokusunda enerji moleküllerinin kullanımını ve depolanmasını düzenleyerek metabolizmanın homeostazında kritik rol oynamaktadır. Fizyolojik insülin konsantrasyonunun periferik dokularda etkin olmaması durumu ise insülin direnci olarak tariflenmektedir. İnsülin direnci, tip 2 DM de olduğu gibi GDM'nin de en önemli özelliğidir. İnsülin direnci normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son trimesterde en yüksek noktaya ulaşır, meydana gelen insülin direncine cevap olarak maternal pankreas β - hücrelerinden insülin salınımı artar. Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir (18). Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur (19). Gebelik sürecince fetüsün besin ve oksijen ihtiyacını karşılamak için, gebeliğe özgü hormon seviyelerinin artışı ile metabolik değişiklikler meydana gelir. Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (20).

Gebeliğin ilk yarısında östrojen artışına bağlı beta hücre hiperplazisi oluşur. Glukoza karşı insülin cevabı artar. Normal gebelikte insülin duyarlılığında çoğu zaman bir değişiklik olmaksızın insülin sekresyonunda artış görülür (18). Periferik glukoz tüketiminin artışı ile annenin kan şekeri azalır. Bu düşüş ortalama 15 mg/dl kadardır. Bu evre anabolik fazdır, annenin protein depoları, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetal pankreasta beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken evresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi uyarır (21, 22). Gebeliğin ikinci yarısında ise fetüsün büyümesine bağlı olarak fetüsün artan ihtiyaçlarını karşılamak için katabolik bir süreç hakim olur. Açlık ve tokluk kan şekeri düzeyi bu dönemde yüksek tutulmaya çalışılır. Bu süreçte human plasental laktojen (hPL) ön planda olmak üzere plasental büyüme hormonu (PGH), östrojen, progesteron, kortizol ve

prolaktin hormonları insülin direncini artırarak kısmi diyabetojenik bir ortam oluştururlar (23).

Maternal insülin duyarlılığını etkileyebilecek faktörler:

- hPL (human plasental laktojen)
- hPGH (human plasental growth hormon)
- Adipokinler (TNF- alfa, Leptin, Adiponektin, Resistin, IL-6)
- Östrojen ve progesteron
- Prolaktin
- CRF ve kortikotropin

hPL (Human Plasental Laktojen):

Sinsityotrofoblastlardan salgılanan, polipeptid yapıda bir hormon olan hPL anne kanında 6. gebelik haftasından itibaren tespit edilebilir, gebelik süreciyle doğru orantılı olarak normalin yaklaşık 30 katı artar ve gebelikte pankreastan insülin salınımını uyarır (24). Artan insülin salınımına rağmen periferik dokularda insülin duyarlılığını azalttığı ve hiperglisemik yönde etki ettiği bilinmektedir. hPL aynı zamanda gebede insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1) üretimini artırarak metabolizmayı fetüsün enerji ihtiyacını karşılamak üzere yönlendirir (25). Gebelik dışında yapılan çalışmalarda ise hPL'nin periferik insülin direncine neden olabileceği gösterilmiştir (26).

hPGH (Human Plasental Growth Hormon):

Son zamanlarda insülin direncinde rol oynadığı düşünülen bir diğer plasenta kaynaklı hormon olan hPGH da sinsityotrofoblastlardan salgılanmaktadır. Gebeliğin 15 ile 20. haftasından sonra maternal dolaşımda seviyesi artmakta olup, hipofizer büyüme hormonundan polipeptid yapısındaki 13 aminoasit ile farklılık gösterir, gebeliğin 20. haftasından itibaren baskılanmış olan ve maternal kanda saptanamayan hipofizer büyüme hormonunun yerini almaktadır (25). Fetal dolaşımda saptanmamış olup fetüse direkt etkisi bulunmamaktadır. Gebelikteki etkisi ise tam olarak anlaşılamamakla beraber plasental yatakta parakrin etkiyle maternal hiperglisemiye yol açar. PGH, hPL ile beraber insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini

uyarır, insülin sekresyonunu artırır ve plasenta üzerindeki reseptörler vasıtasıyla fetüse amino asid ve glukoz geçişini sağlar (25, 27, 28)

Adipokinler:

Yapılan son prospektif çalışmalarda gebelikte insülin direncinden sorumlu bir diğer grubun ise adipositlerden salgılanan adiponektinler olduğudur. Toplu olarak "adipokinler" olarak bilinen bu faktörler; leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6, resistin ve diğerlerini içerir. Adipoz doku; adipozitler olduğu kadar, stromal, vasküler hücreler, immün hücreler ve sinir dokusu da içermektedir. Bu komponentler uyum içinde çalışarak salgıladıkları adipokinler vasıtasıyla adipoz dokuya endokrin organ özelliği kazandırılır. Leptin ve adiponektin adipoz dokunun adiposit hücrelerince salgılanırken, TNF- α , IL-6 ise non-adiposit hücrelerce üretilip salgılanmaktadır.

Gestasyonel diyabette subklinik bir inflamasyon vardır ve TNF- α 'nın kas dokusunda arttığı gösterilmiştir. TNF- α bir sitokin olup sadece monosit ve makrofajlardan üretilmez aynı zamanda fibroblast ve adipositlerden de salgılanır. TNF- α infüzyonunun yapıldığı fare deneylerinde ve kültürdeki insan kas hücrelerinde insülin direncinin arttığı gösterilmiştir (29). Gebelikte yapılan bazı araştırmalar, erken gebelik (22-24 hafta) ile geç gebelik haftaları (34-36 hafta) arasında insülin duyarlılığındaki değişikliklerin plazma TNF- α düzeyi ile korele olduğunu bildirmiştir (30). TNF- α , lipoprotein lipazı (LPL) bloke ederek lipolizi arttırmakta, ortaya çıkan yağ asitleri glukoneogeneze katılarak hiperglisemiye yol açmaktadır (31). TNF- α ve LPL'dan kaynaklanan metabolik değişiklikler muhtemelen insülin direncinde, vücut yağ dokusunun düzenlenmesinde ve obezitenin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (31).

Adipoz doku tarafından salınan adipokinler arasında adiponektin dolaşımda en bol miktarda bulunandır. Adiponektin, sadece adipositlerde sentezlenen globüler bir proteindir. İskelet kasında glikoz alımını uyarır ve hepatik glikoz üretimini azaltır. Dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin insülin duyarlılığı ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Böylece adiponektin, endojen bir insülin-duyarlılaştırıcı hormon gibi davranır. İnsanlarda düşük plazma adiponektin konsantrasyonları; obezite, tip 2 diyabet ve GDM'de insülin direnci ile yüksek oranda korelasyon

gösterir (32-34). Son yapılan çalışmalar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve kontrol grubuna oranla GDM tanısı almış gebelerde beyaz yağ dokusunda adiponektin salınımı ve adiponektin mRNA düzeylerinin azaldığını göstermektedir (35). TNF- α ve diğer proinflamatuvar mediatörler adipositlerdeki adiponektinin transkripsiyonunu baskılamaktadır. Bu durum GDM'li bireylerde düşük serum adiponektin düzeylerini açıklamaktadır (36, 37).

Adiposit kökenli bir diğer hormon leptindir. Mide, bağırsak ve plasenta dahil olmak üzere bazı dokular tarafından üretilmektedir (38). Leptin hipotalamusta reseptörlerine etki ederek yiyecek alımını azaltmakta ve enerji tüketimini arttırmaktadır (39). Bazı çalışmalar leptinin aynı zamanda tüm vücut glikoz homeostazının düzenlenmesinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (40). Maternal yağ dokusunda meydana gelen artış leptin düzeyinde artmasına sebep olur. Gebede plazma leptin düzeyi 28. gebelik haftasında pik yapar ve gebe olmayan kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla bulunmuştur. Bazı klinik çalışmalar maternal plazma leptin düzeyindeki artışın, gebeliğin ikinci yarısında artan insülin direnci ve hiperinsülinemi varlığından kaynaklanabileceğini bildirmektedir (41). Yapılan bazı çalışmalarda ise serum leptin düzeyi sağlıklı gebelere oranla GDM'lilerde daha yüksek bulunmuş ve insülin direnci ile pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (42).

Östrojen ve progesteron:

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi ikinci üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış gösterir ve 32. Gebelik haftasında pik yapar. Yapılan insan çalışmalarında progesteronun nispeten diyabetojenik özellikleri tanımlanmıştır (43). 500 den fazla gebe ile yapılan prospektif bir çalışmada, preterm doğumun önlenmesi için haftalık 250 mg ek 17 alfa hidroksiprogesteron enjeksiyonunun GDM insidansını artırdığı gözlenmiştir (44).

Plasenta tarafından üretilen östrojen 9.haftadan itibaren doğuma kadar östriol (E3) formunda artan miktarlarda salgılanmaktadır. Östrojen kas dokusunda insülinin

etkisini artırmakta ve karbonhidrat intoleransını düzeltici rol oynamaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir.

Prolaktin:

Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemisi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hiperglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır.

Sonuç olarak fizyolojik koşullarda gebelik boyunca artan insülin direnci pankreastan salınan insülin miktarı artırılarak kompanse edilir. Bu durumun tolere edilememesi yani gebelikte artmış insülin direncinin karşılanamadığı durumda, karbonhidrat metabolizmasının dengesi hiperglisemi yönünde bozulur ve böylece GDM tablosu ortaya çıkar (45).

2.1.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da Tarama ve Tanı

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, GDM açısından risk altındaki gebe grubu belirlemektir. GDM taraması ve tanısal yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Tüm gebelerin yada orta-yüksek riskli gebelerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test ve bu testlerin değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir yada iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Tip 2 diyabetin tüm yaş gruplarında olduğu gibi üreme çağındaki kadınlarda da yaygınlaştığı bilinmektedir. Tanı konmamış aşikar diyabet varlığı durumunda erken gebelik döneminde fetusun yüksek glisemik değerlere maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali ve neonatal risklerde artışa yol açmaktadır. Bu sebeple gebede aşikar diyabet (pregestasyonel DM) varlığının tespitine yönelik artık birçok kılavuzda ilk prenatal muayenede risk faktörleri açısından gebenin değerlendirilmesi (Tablo-1) ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece (orta ve yüksek risk altındaki) tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir.

GDM tanısında 1964 de O'Sullivan ve Mahan kriterleri tam kanda ölçüm yöntemlerine göre tanımlanmış olup 1979 yılına kadarki sürede bu kriterler

kullanılmış olup NDDG (Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu) tarafından 1979 da plazma glukoz ölçümü ve ölçüm yöntemlerindeki değişim nedeniyle yeni ve daha yüksek eşik değerler önermiştir. NDDG tarafından açlık plazma glikozu, 1, 2, ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla ≥ 105 , ≥ 190 , ≥ 165 ve ≥ 145 mg/dL olarak önerilmiştir. 1982 yılında ise Carpenter ve Couston daha eski bir glukoz analiz metodu olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri biraz daha düşürmüş ve yeni eşik değerler önermiştir. Carpenter ve Couston tarafından açlık plazma glikozu, 1, 2, ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla ≥ 95 , ≥ 180 , ≥ 155 ve ≥ 140 mg/dL olarak önerilmiştir (Tablo 5).

IADPSG çok merkezli 25.000 civarında gebe ile yapılan HAPO çalışmasının sonuçlarını gözden geçirerek 2010 yılında yayınlamış olduğu ortak görüş bildirgesinde ilk yapılması gerekenin daha önceden tanısı konmamış veya hamilelik dışında tedavi edilmemiş aşikar diyabetli kadınların tespiti olduğunu bildirmiştir. Tip 2 diyabet prevelansının yüksek olduğu popülasyonlarda ise geleneksel tanı testi yapılması önerilmiştir. Bu erken testlerde aşikar diyabet tanısı konulmayan ancak belirsiz ve tanısız olmayan sonuçların elde edildiği gebelerde OGTT yapılmasının maliyet etkin olacağı belirtilmektedir (46).

Tablo 2. GDM veya gebelikte aşikar diyabet tanısı için eşik değerler (46)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı koymak için eşik değerler		
75g OGTT, Glikoz Ölçümü	Glikoz konsantrasyon eşiği ¹	
	mmol/l	mg/dl
APG	5.1	92
1.saat plazma glikozu	10.0	180
2.saat plazma glikozu	8.5	153

Aşikar Diyabet Tanısı koymak için eşik değerler	
Glisemi ölçümü	Görüş Birliği
APG ²	≥7.0 mmol/l (126 mg/dl)
HbA1C ²	≥6.5% (DCCT/UKPDS standardize)
Random Plazma Glikozu ≥11.1 mmol/l (200 mg/dl) + onaylama ³	

¹: GDM tanısı için 75-g OGTT'de bu değerlerin bir veya daha fazlası eşit olmalı veya aşılmalıdır.

²: Bunlardan bir tanesi hastanın gebelikte aşikar diyabeti olduğu belirlemek için yerine getirilmelidir.

³: Rasgele plazma glikozu ilk ve tek ölçümse, gebelikte aşikar diyabet tanısı için APG veya DCCT/UKPDS-standardize edilmiş HbA1C kullanılarak teyit edilmelidir

IADPSG konsensus bildirgesine göre gebelikte glisemi ölçümlerindeki eşik değerler Tablo-2 de belirtilmiştir. Ayrıca gebelikte aşikar diyabet taramasında DCCT/UKPDS standardizasyonu ile ölçülmüş HbA1C değerinin kullanılabileceği önerilmiş olup ancak standardizasyon sorunları, maliyet ve hemoglobin varyantlarının yaygınlığı sebebiyle tek başına HbA1C değerinin yeterli olmadığı vurgulanmıştır. IADPSG nin bu bildirgesine göre 24-28. Haftada yapılacak olan 75g OGTT sonucuna göre GDM teşhisi koymak için ölçülen değerler bu eşik değerlerden en az bir tanesine eşit veya fazla olması gerekir (46).

Tablo 3. Gebelikte hiperglisemik bozuklukların tarama ve tanısı için genel strateji¹ (46)

İlk Prenatal Muayene
Açlık Plazma Glikozu, HbA1C veya rastgele plazma glukozunu tüm kadınlarda veya yalnızca yüksek riskli kadınlarda ölçün ² ;
Sonuçlar Tablo 1'e göre belirgin diyabet belirtileri gösteriyorsa Aşikar diyabette olduğu gibi tedavi ve takip edin
Eğer sonuçlar aşikar diyabet açısından tanısız değilse; ve açlık plazma glikozu ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl), fakat < 7.0 mmol/l (126 mg/dl) ise GDM olarak tanısı koyun. ve açlık plazma glikoz < 5.1 mmol/l (92 mg/dl) ise GDM açısından 24-28. Gebelik haftasında 75g OGTT testi uygulayın.
GDM tanısı: 24-28. Gebelik haftası
2-Saatlik 75g OGTT: bir gecelik açlık sonrasında aşikar diyabet tanısı olmayan yada bu gebeliğinin erken safhalarında GDM tanısı almamış tüm kadınlara uygulanır. Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) ise Aşikar diyabet, Bir veya daha fazla değer Tablo 1'de belirtilen değerlere eşit veya bu değerleri aşarsa GDM, OGTT'deki tüm değerler Tablo 1'de belirtilen eşik değerlerden daha düşükse Normal kabul edilir.

¹: Hamilelik öncesinde diyabet hastalığı bilinmeyen kadınlara uygulanır. Postpartum glikoz ölçümü, gebeliklerinde aşikar diyabet veya GDM tanısı alan tüm kadınlara uygulanmalıdır.

²: Bu testlerin bütün gebe kadınlarda veya sadece diyabet için yüksek risk taşıdığı belirlenen kadınlarda gliseminin değerlendirilmesi için yapılması kararı, popülasyondaki anormal glikoz metabolizmasının ve yerel koşullar göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Gebelikte hiperglisemik bozuklukların taranması ve tanısı için IADPSG Uzlaşma Paneli tarafından önerilen genel strateji Tablo 3'de özetlenmiştir. Burda iki fazlı bir yaklaşımdan bahsedilmiştir. Birinci aşamada daha önce tanısı konmamış veya gebe değilken tedavi edilmemiş aşikar diyabetli kadınların saptanmasıdır. Tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda evrensel tanı testlerinin yapılması önerilmiştir. İkinci aşamada ise daha önce aşikar diyabet veya GDM tespit

edilmemiş olan tüm kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında 75 g OGTT yapılmasıdır (46).

Ayrıca IADPSG ortak bildirgesinde değinilen bir diğer husus ise ilk testin zamanlaması hakkındadır. Gebelik sonuçlarını en iyi duruma getirmek için gebelikte aşikar diyabetin olabildiğince erken saptanması gerekliliği belirtilmiştir. Bununla birlikte eğer gebe 24 veya daha ileri gebelik haftasında ve aşikar diyabet olmadığı biliniyor ise ilk uygulanması gereken testin 75g OGTT olduğu bildirilmiştir (46).

2010 yılında yayınlanmış olan IADPSG ortak konsensus bildirgesi, uluslararası düzeyde 25.000 civarında 3.trimester gebe ile yapılan 75gr OGTT nin değerlendirildiği, ayrıca maternal hipergliseminin olumsuz perinatal sonuçlarının ortaya konduğu prospektif bir çalışma olan HAPO (Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları) çalışmasının sonuçlarının gözden geçirilerek oluşturulduğu bir bildirgedir. HAPO çalışması her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterleri olması bakımından önem arz etmektedir ancak birçok toplulukta GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında artış yapacağı konusu da tartışmalıdır (19). ADA'nın 2011'de yayınlanan Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda IADPSG'nin tek basamaklı önerilerini desteklediğini belirtmiştir (47). Ancak 2015 Diyabette

Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda ise tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG'nin tek aşamalı önerisine alternatif olarak NDDG(Ulusal Diyabet Veri Grubu) ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritm seçilmiş toplum özellikleri göz önüne alınarak kullanılabileceği önerilmektedir (48). ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği), 2013'de yayınlanan son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (49).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerisi ise 24-28. haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını ve 1. saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmaksızın GDM tanısı konulabileceği, 1. saat PG: 140-180 mg/dl arasında olanlarda jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun

komplasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermektedir. 1.saat PG<140 olanlarda OGTT yapılması tavsiyesi yoktur (50).

Tablo 4. GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri (19)

WHO IADPSG –GDM tanı kriterleri
Endocrine Society IADPSG –GDM tanı kriterleri
ADA IADPSG –GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT) yada 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
NIH 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMED 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan kriterleri)
Yada tek basamaklı 75 gr OGTT(IADPSG –GDM tanı kriterleri)

Tablo 5. GDM tanısı için önerilen OGTT ve eşik değerleri

	O'Sullivan ve Mahan (1964)	NDDG (1979)	Carpenter ve Coustan (1982)	IADPSG (2010)	WHO (2013)
Önerilen OGTT	100 gr	100 gr	100 gr	75 gr	75 gr
Açlık PG	90	105	95	92	92-126
1.Saat	165	190	180	180	-
2.Saat	145	165	155	153	153-199
3.Saat	125	145	140	-	-
Tanı için sağlanması gereken kriter sayısı	≥2	≥2	≥2	≥1	≥1

Tek basamaklı yaklaşım: 24-28. gebelik haftasında 75gr glikoz ile 2 saatlik OGTT uygulanır, APG, 1. saat ve 2. saat PG ölçülür. 50gr glikoz yüklemesi yapılmaz.

İki basamaklı yaklaşım: İlk olarak 50gr glikozlu ön tarama testi uygulanır, test sonrası 1. saat PG ≥ 140 olanlarda 100gr glikozlu 3 saatlik OGTT uygulanır. Testten üç gün öncesinde en az 150 g/gün karbonhidratlı diyet verilmeli ve fiziki aktivite kısıtlanmamalıdır. APG için kan alındıktan sonra 100gr glikoz beş dakika içinde içirilerek, 1. saat, 2. saat ve 3. saat PG ölçülür. GDM tanısı için TEMD Carpenter ve Couston kriterlerinin kullanımını önermektedir ve eşik değerlerinden en az 2 kriter sağlanmalıdır (50) (Tablo5). Testin üç günlük diyet sonrası aç olarak uygulanma zorunluluğu, uzun sürmesi ve bazı gebelerce tolere edilememesi dezavantajları arasındadır.

50gr glikozlu ön tarama testi: 24-28. gebelik haftalarında uygulanması önerilen bu test son yemek yeme zamanından bağımsız olarak günün herhangi zamanında uygulanır. 50gr glikoz verildikten 1 saat sonra PG ölçülür.

1. saat PG $>180\text{mg/dl}$ ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir(50).

1. saat PG $140\text{--}180\text{mg/dl}$ arasında ise GDM açısından kuşkuludur ve 100gr glikozlu 3 saatlik OGTT yapılması önerilir.

1. saat PG $\leq 140\text{mg/dl}$ ise GDM açısından normal olarak değerlendirilebilir.

Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1. st PG kesim noktası 140 mg/dl alınırsa GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1. st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilir (50).

Uluslararası düzeyde 1. saat PG kesim noktasında kullanılan değerler 130, 135, 140mg/dl gibi değişkenlikler göstermekle birlikte ACOG 135 veya 140mg/dl seviyesinin kullanımını önermektedir (51).

2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Gebelikte diyabete bağı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır, tarama ve tanı testlerinin önemi erken tanı koyarak hipergliseminin anne ya da bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir.

Maternal Komplikasyonlar

GDM’li hastalarda kısa dönemde sezaryen oranı artışı (%30), preeklampsi (%20-30), polihidramniyoz (%20) ve preterm eylem riskinde artış görülürken (52), uzun dönemde ise en önemli komplikasyon GDM’nin tekrarlaması ve kalıcı diyabet gelişimidir. GDM’li kadınlarda doğum sonrası glikoz değerleri normal sınırlara gerilese de tip 2 diyabet gelişme riski en az yedi kat artmaktadır (6) ve tip 2 diabetes mellitus gelişim riski genel popülasyona göre her yıl %3 oranında artar (53). Bu nedenle GDM’li hastalar prediyabetik olarak değerlendirilmeli ve doğum sonrası 6. haftada 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) testi ile takip edilmelidir.

Preeklampsi maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Hipertansiyon, mikroalbuminüri, böbrek işlev bozukluğu ve obezite pre-eklampsi için risk faktörleridir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampitik diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (54).

Polihidramnion amniyotik sıvının 2500 ml’nin üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanır. Polihidramnion özellikle kötü glisemik kontrolü olan gestasyonel diyabetlilerde gözlenir. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi ve bunun sonucu olarak fetal glikozürinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (23). Preterm eylem, erken membran rüptürü ve plasenta dekolmanı riskini arttırdığı için önemlidir.

GDM tek başına sezaryen endikasyonu değildir ancak 38. haftadan sonra fetal makrozomi riskinde artış olduğundan diyabeti kontrol altında olmayan ve fetüste makrozomi geliştiği tespit edilen GDM lu hastalarda sezaryen düşünülebilir (55). Diyabetik gebelikteki fetal büyüme orantısızdır gövde ve omuzlar kafaya göre daha fazla gelişir. Bu durum normal doğum esnasında omuz travması ve brakial pleksus

yaralanmasına yol açabilir. ACOG, 4500 gr üzerinde olan fetüslerde kalıcı brakial pleksus hasarı riski artmış olduğundan sezaryen ile doğumu önermektedir (16, 56).

Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, doğumsal anomaliler, solunum zorluğu sendromu (RDS) fetusa ait komplikasyonlardır. Fetüste makrozomi en sık görülen komplikasyondur ve normal popülasyonda % 7-9 oranında görülürken GDM da bu oran % 20-45 lere yükselmektedir (57, 58). Maternal hiperglisemi, obezite, ileri anne yaşı ve multiparite makrozomi açısından en önemli risk faktörleridir. Makrozomi gelişiminde maternal glukoz seviyesi önemli rol oynar. Maternal hipergliseminin yol açtığı fetal hiperinsülinemi fetus için anabolizan etki gösterir ve fetusta aşırı büyümeye neden olur. Makrozomi normal doğum sırasında asfiksi, omuz travması, klavikula fraktürü ve erb paralizisi gibi bir çok komplikasyona zemin hazırlayabilir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için GDM'lilerde gereken durumlarda 39. hafta tamamlanmadan sezaryen ile doğum ACOG tarafından da önerilmektedir (16, 56).

Neonatal dönemde sık görülen diğer bir komplikasyon ise fetal pankreatik hiperplaziye sekonder gelişen neonatal hipoglisemidir. Doğumdan sonra transplasental glukoz geçişinin kesilmesi yeni doğanda hipoglisemiye neden olabilir. GDM'li annelerin bebeklerinde % 24'ünde neonatal dönemde serum glukoz seviyeleri 30 mg/dl'nin altına düşmektedir (59). Uzun hipoglisemi nörolojik defisitlere yol açacağından yeni doğan bebekler hipoglisemi açısından yakın takip edilmelidir (60, 61).

RDS, GDM'li anne bebeklerinde en yaygın görülen hastalık olmasına rağmen günümüzde GDM'li annelerin düzgün glisemik kontrolüne, uygun amniotik sıvı testlerinin yapılmasına ve çoğu bebeğin terme yakın doğumuna bağlı olarak görülme oranı % 31 lerden % 3 lere inmiştir (45) ancak yine de GDM'li anne bebeklerinde 5-6 kat daha siktir. Akciğer maturasyonundaki gecikmeye hiperglisemi ve hiperinsülinemi neden olmaktadır. İnsülin, glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek alveolar gelişim için gerekli olan surfaktan yapımını olumsuz yönde etkiler. Önemli olan bir nokta da fetal

akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan L/S (lesitin/sfingomyelin) oranının sensitivitesinin diyabetik gebelikte düşük olmasıdır. Bu nedenle amniyon sıvısında L/S oranı yerine fosfatidilgliserol düzeyine bakılmalıdır (62).

Konjenital anomaliler ise GDM da sık beklenen bir durum olmayıp, özellikle pregestasyonel diyabeti olan gebelerde gözlenir ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (63). GDM un fetusda organogenez evresi tamamlandıktan sonra ortaya çıkması sebebiyle konjenital anomali riski diyabeti olmayan gebelerden farklı değildir. Genel popülasyonda % 1-2 civarında olan konjenital anomali prevalansı PGDM li gebeliklerde ise 4-8 kat artmıştır. Sıklıkla kardiyak septal defekt, hipertrofik kardiyomyopati, ASD, VSD gibi kardiyak ve anensefali, meningomyelosel, mikrosefali, hidrosefali gibi merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen bir iskelet sistemi defekti olup diabete özgü bir anomalidir.

Diyabetik anne çocuklarında erken çocukluk yada erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip2 dm ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görüldüğü bildirilmiştir (64).

2.1.6. Gestasyonel Diyabette Uzun Dönemde Prognoz

Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınlarda gelecekte diabetes mellitus gelişme ihtimali yüksektir. Eğer gebelikte hiperglisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duymuşsa postpartum ilk 5 yıl içerisinde tip 2 dm gelişme riski % 50 civarındadır. Eğer tedavide sadece diyet yeterli olduysa % 60 ihtimalle 10-15 yıl sonra tip 2 dm gelişebilir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile bu kişilerde aşikar diyabet ortaya çıkışı geciktirilebilmektedir (65).

ADA tarafından GDM tanısı almış kadınların postpartum 4-12. haftalar arasında OGTT ile tekrar değerlendirilmesi ve 3 yılda bir glisemik durum değerlendirmesi ile olası diyabet veya prediyabet gelişimi açısından araştırılmasını önerilmektedir (4).

2.1.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da Tedavi ve Takip

GDM tedavisinin amacı hiperglisemiye kontrol altına alarak fetal ve maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. GDM makrozomi ve buna bağlı doğumsal komplikasyonlarla karakterize bir durum olması sebebiyle yapılan bazı çalışmalarda yüksek tokluk kan şekeri düzeylerinin fetusta makrozomi gelişimi açısından açlık kan şekeri düzeylerine göre daha fazla riski arttırdığı belirlenmiştir (66). GDM'nin uygun yönetimi ile preeklampsi, makrozomi ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu saptanmıştır ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik sonuçlar üzerine etki görülmemiştir (67). GDM tedavisinde hedeflenen glikoz düzeyleri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tedavide kullanılan üç ana yöntem diyet, egzersiz ve bunların yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisidir. Tanı konduktan sonra tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü ile tedaviye başlanır.

Tablo 6. GDM Tedavisinde Glisemik Hedefler (68)

GDM Tedavisinde Glisemik Hedefler	
Açlık PG	≤95 mg/dl
1.Saat PG	≤140 mg/dl
2.Saat PG	≤120 mg/dl

TEMED tarafından önerilen hedef değerler ise;

- Açlık, öğün öncesi ve gece kan glukoz 70-100 mg/dl
- Pik PPG: 100-130 mg/dl (veya 1.st PPG 100-140 mg/dl -tercihen ≤120 mg/dl- ve 2.st PPG: 90-120 mg/dl)
- HbA1C: %6 -6,5 (42-48 mmol/mol) olması hedeflenmelidir (50).

Diyet:

Araştırmalar popülasyona göre değişmekle birlikte, Carpenter-Coustan veya Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) kriterleri altında GDM tanısı alan kadınların % 70-85'inin GDM'yi yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile kontrol edebileceğini öne

sürmektedir (68). Eğer GDM tanısında IADPSG nin daha düşük tanı kriterleri referans alınırsa bu oranın çok daha yüksek olacağı öngörülmektedir (69).

Anne ve fetus için yeterli gıdanın sağlanması, annenin yeterli kiloyu alması, normogliseminin sağlanıp ketozisten kaçınılması ana hedeflerdir (70). GDM li obez kadınlarda ise orta düzeyde kalori kısıtlaması yapmak (tahmini kalori ihtiyacının % 30'u) ketonemi olmadan glisemik kontrolü artırabilir ve maternal kilo alımını azaltabilir (71). Bununla birlikte gebelikte kilo verdirmeye yönelik stratejilerin çok sınırlı kullanım yeri vardır çünkü kalori ve gıda alımının aşırı kısıtlanması durumunda fetal gelişim olumsuz etkilenebilmektedir.

Genel toplumsal yaşamda gebe olmayan kadınlarda ortalama kalori alımı 1500-2800 kkal/gündür. Normal bir gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ise gebelik öncesi duruma göre ortalama 300 kkal/gün kalori ihtiyacında artış gerçekleşmektedir (72). GDM'li gebelere önerilecek diyetin total kalori içeriğinin % 40'ı karbonhidrat, % 20'si protein ve % 40'ı yağlardan oluşmalıdır (23). Düşük kilolu kadınlarda ($VKİ < 19,8 \text{ kg/m}^2$) 35-40 kkal/kg/gün, normal kilolularda ($VKİ: 19,8-29,9 \text{ kg/m}^2$) 30-32 kkal/kg/gün, fazla kilolularda ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ise 24-25 kkal/kg/gün olarak düzenleme önerilmektedir (73).

Gün içerisinde üç ana öğün ve dört ara öğünden oluşan beslenme genel kabul gören bir modeldir. Günlük kalori ihtiyacının % 10-20'si kahvaltıda, % 20-30'u öğlen, % 30-40'ı akşam ve % 20-30'u ara öğünlerde verilmelidir (47). Gece açlık ketonemisinden korunmak için ara öğünlerden biri yatmadan önce alınabilir.

GDM li gebelerde ağırlık kazanımları gebelik öncesi VKİ ne göre planlanmalıdır, önerilen ortalama ağırlık kazanım değerleri Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gebelikte, pregestasyonel VKİ ye göre önerilen kilo artış miktarları

Gebelik öncesi ağırlık sınıflaması	VKİ grupları (kg/m^2)	Gebelikte önerilen kilo artışı (kg)
Zayıf	<19,8	12,5 – 18
Normal	19,8 - 26	11,5 - 16
Fazla kilolu	26 - 29	7 – 11,5
Obez	>29	Minimum 7

Gebelikte annede sık ketonemi olması, çocukta düşük IQ ve bozulmuş psikomotor gelişim ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kalori kısıtlaması yapılan gebeler sabah açlık ketonürisi ile takip edilmelidir (74).

Fetusun gelişimi yönünden ultrasonografi ile karın çevresi ölçümü makrozomiye değerlendirmek için önemlidir. 3. trimester başlangıcında yapılan

USG, makrozomi riskini göstermede ve bu dönemde tedaviyi yönlendirmede faydalı olmaktadır (53).

Egzersiz:

Gestasyonel diabetes mellitus riski taşıyan veya gestasyonel diabetli olan gebelere, gebelikleri öncesinde ve sırasında tolere edildiği kadarıyla düzenli ve ılımlı bir fiziksel aktivite göstermeleri önerilmelidir (75). İlerleyen gebelik haftalarında ise üst ekstremiteler ile yapılan egzersizler veya yürüyüş yapmak daha uygun görülmektedir.

Oral Antidiyabetik Tedavi:

Gebelikte OAD kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte yapılan hayvan deneylerinde fetal anomali ve diğer komplikasyonlarla ilişkili bulunduğu için gebelikte oral hipoglisemik ajanların kullanımı önerilmemektedir. İnsan insülinleri, insülin aspart, insülin lispro ve metforminin gebelik kategorisi B olmakla birlikte meglitinidler, sülfonilüreler, DPP-4 inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri gibi diğer OAD ların birçoğu C kategorisindedir.

Metformin: Gebelik kategorisi B dir, plasentayı geçer ancak yapılan çalışmalar metforminin konjenital anomali yapıcı etkisi olmadığını göstermiştir. Metforminin GDM tedavisinde insülin ile benzer gebelik sonuçları (prematürite, makrozomi) sağladığı ancak kilo artışında azalma ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir ve metformin tedavisinin gebelerde kullanılabileceği bildirilmektedir (76, 77).

Fetal hayatta OAD ajanlara maruz kalan çocukların uzun süreli takip verilerinin az olması nedeniyle, ADA GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını önermektedir. ACOG önerisi ise metformin ve gliburidin tedavide kullanılabileceği yönündedir (7, 49). TEMD ise OAD'lerden sadece metforminin PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılabileceğini, ovülasyon indüksiyonu dışında metforminin gebelikte kullanımının emniyetli olup olmadığına dair görüş birliği olmadığından gebelikte kullanımını önermemektedir (50).

İnsülin Tedavisi:

GDM'li gebelerin yaklaşık sadece % 15-20lik bir kısmı nutrisyonel tedavi ile glisemik hedeflere ulaşamaz ve insülin ile farmakolojik tedavi ihtiyacı oluşur. Gebenin hedef glisemik değerlere ulaşamaması veya fetal makrozomi belirtileri referans alınarak insülin tedavisine başlanabilir. İki haftalık diyet ve egzersiz rağmen açlık PG > 105 mg/dL, birinci saat tokluk PG > 140 mg/dL ve ikinci saat tokluk PG > 120 mg/dL olan gebelere insülin tedavisine başlanır (50). Hedef glisemik değerler dışında insülin tedavisine başlamak için ikinci bir kriter ise 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması kullanılabılır (78).

İnsülin tedavisi ile fetal makrozomi, sezaryen oranı, neonatal metabolik komplikasyonlar, fetal solunum problemleri ve maternal komplikasyonlarda azalma gösterilmiştir(79).

Gebelikte kullanımı onaylı insülinler;

- **kısa etkili;** human regüler insülin ve analog insülin olan insülin aspart ve lispro
- **orta etkili;** human NPH
- **uzun etkili;** analog insülin detemirdir (7, 80, 81).

Regüler insüline göre hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi, hastalar için kullanım kolaylığı sağlaması ve tokluk glisemisini daha iyi kontrol edebilmesi nedeniyle hızlı etkili analog insülinler farmakolojik tedavide önerilmektedir (7, 82).

İnsülin lispro kullanan 1265 gebenin incelendiği bir derlemede konjenital anomali açısından insan insülini ile fark saptanmazken, tokluk kan şekeri ve HbA1C değerleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (83). Yapılan bir başka çalışmada ise insülin lispro ile regüler insan insülininin yenidoğanlar üzerindeki etkileri ise benzer bulunmuştur (84).

İnsülin aspart kullanan gebelerin incelendiği bir başka çalışmada ise insülin aspartın regüler insan insülinine göre daha iyi tokluk kan şekeri regülasyonu sağladığı, belirgin hipoglisemik atak görülmediği, daha az fetal kayıp ve preterm eylemle sonuçlanan gebelik sayısının daha az olduğu bildirilmiştir (85, 86).

Uzun etkili insülin analoglarının gebelikte kullanımı uzun süreli olarak incelenmemiştir ancak bununla birlikte, tip 1 diyabetli gebelerle yapılan yeni bir çalışmada insülin detemirin, güvenlik ve etkinlik bakımından NPH-insülininden farklı olmadığı gösterilmiştir (81). İnsülin lispro, insülin aspart ve insülin detemir de FDA tarafından gebelikte kullanımı B kategorisinde kabul edilmektedir.

İnsülin dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiler arasında farklılık gösterse de toplam doz ortalama olarak 0,7-2 IU/kg/gün arasındadır Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 IU/kg/gün'dür. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. 20-32. haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre % 50'ye çıkabilen artışlar görülür (19). Eğer açlık hiperglisemisi ön planda ise yatmadan önce orta etkili insülin olan NPH veya uzun etkili insülin detemir ile tedaviye başlanabilir (önerilen başlangıç dozu 0,2-0,4 IU/kg/gündür). NPH insülinin etki başlama süresi 1-2 saat, maksimum etki zamanı 4-8 saat, ortalama etki süresi ise 10-15 saattir. İnsülin detemir ise ortalama 1-2 saatte etkisi başlamakta ve ortalama etki süresi ise 16-24 saattir. Eğer tokluk PG yüksekliği ön planda ise o zaman yemek öncesi insülin aspart, insülin lispro gibi çok kısa etkili insülin analogları veya insan regüler insülini 3 ana öğünde verilebilir. Yemekteki her 10 gr karbonhidrata 1 ünite doz olacak şekilde verilebilir. Eğer hem açlık hem de postprandial plazma glukoz seviyeleri yüksekse 0,7 IU/kg/gün doz NPH insülin ve kısa etkili insülin karışımı başlanabilir (55, 87, 88).

TEMD in önerisi ise 2 haftalık diyet ve egzersiz tedavisine rağmen APG>105 ve/veya 1.saat PG>140 ise insülin başlanması şeklindedir. Bu durumda günde tek doz bazal (NPH veya detemir) insülin başlanır. Yeterli olmaz ise iki doza çıkılır veya hazır karışım insüline geçilir. Açlık PG>120 mg/dl ve 1.saat PG >200 mg/dl ise 0,7 IU/kg/gün karışım insülinin 2 dozda uygulanabilir. İnsülin gereksinimi $\geq 0,7$ IU/kg/gün olan hastalarda, bazal-bolus rejimine göre günde 4-5 kez insülin uygulanır (50).

Çoklu doz bazal-bolus insülin tedavisinde, yemek öncelerinde, günde 3 kez regüler veya hızlı etkili analog (aspart, lispro) ve gece NPH veya uzun etkili analog (detemir) insülin verilir. Kontrol sağlanamayan hastalarda bazal insülin (NPH veya detemir) iki dozda (sabah ve akşam veya öğle ve gece) verilebilir (50).

Evde kan glukoz ölçümü (self monitoring of blood glucose, SMBG) :

GDM tanısı alan her hastaya tıbbi beslenme diyeti, uygun egzersiz ve evde kan glukoz ölçümü (SMBG) önerilmelidir. Ayrıca, gebe kadının glisemik kontrolünü izlemek veya farmakolojik tedavi başlatma ihtiyacı olup olmadığını belirlemek için sıklıkla SMBG'ye ihtiyaç duyulmaktadır (89). Gebelerde açlık ve öğünlerden 1 saat sonraki postprandiyal glisemi izlenmelidir. Sık post-prandiyal ölçümlerle yapılan izlemin pre-prandiyal ölçümlere oranla insülin tedavisi altındaki gebelerde glisemik regülasyonu sağlamada daha etkili olduğu gösterilmiştir (90). Glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için haftada en az 3 gün açlık ve postprandiyal 1.saat SMBG yapılmalıdır (50).

Antepartum Takip:

GDM tanısı ile takip edilen ancak açlık ve postprandiyal plazma glikoz değerleri normal veya normale yakın olan hastalar esas olarak diyet ile regüle edilirler. Farmakolojik tedavi başlanmamış olan bu grup hasta glisemik kontrolün sağlanması için hasta 2 haftada bir görülür. Yine bu grupta gebenin önemli bir hastalığı, hipertansiyon veya ölü doğum öyküsü, fetal gelişme geriliği gibi obstetrik risk faktörleri yoksa normal gebelik sürecindeki rutin tetkiklerden farklı bir araştırma yapmaya gerek yoktur. İnsülin tedavisi başlanmış olan GDM li gebelerin takibi ise pregestasyonel diyabetliler gibi yapılmalıdır.

GDM li gebelerde özellikle üçüncü trimesterde USG ile yapılan takiplerde fetal abdominal çapın takibi makrozomi göstergesi olarak kullanılabilir. 18-22. haftalarda USG ve fetal ekokardiyografi ile konjenital anomali araştırması yapılmalıdır. Maternal diyabet tek başına down sendromu gibi kromozom anomalilerinin riskini arttırmadığından dolayı amniyosentez gibi invaziv girişim endikasyonları genel popülasyonla aynıdır.

Üçüncü trimesterde glukoz kontrolünü izlemek ve preeklampsiyi değerlendirmek üzere haftalık muayene önerilir. Amniyotik sıvı hacminin yanı sıra, hem aşırı hem de yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için 3-4 hafta aralıklarla seri ultrasonografi uygulanır. Bu gebelerde fetal ölüm riski arttığı için 26-32. haftalarda fetal durumun takibi için haftalık kontroller yapılır. Eğer hastanın glisemi kontrolü kötü, nefropati veya hipertansiyon gibi komplikasyonlar varsa haftada iki kez NST (Nonstres test), haftalık kontraksiyon stress testi (CST) veya haftalık biyofizik profil takibi önerilir (91, 92).

Doğum zamanlaması ve doğum sırasında tedavi:

GDM'li hastalarda eğer obstetrik bir endikasyon yoksa insülin kullanmayanlarda 40. Gebelik haftasından önce doğumun başlatılması için endikasyon yoktur (64). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar diyabetik gebeliklerde obstetrisyenlerin çoğunun elektif olarak gebeliği sonlandırdığı görülmektedir. Gebelik yaşının doğruluğundan emin olmak kaydıyla akciğer matürasyonunun tamamlandığı kabul edilen 38,5 haftadan itibaren doğumun başlatılabileceği belirtilmektedir. Diyabetik gebeliklerde makrozomi ve buna bağlı artmış omuz distozisi riski nedeniyle tahmini fetal ağırlık 4000g ve üstündeysen sezaryenle doğum önerilmektedir (92).

Doğum öncesi ve sırasında iyi glisemik kontrol erken fetal komplikasyonların azaltılmasında önemlidir. Diyet ile izlenen gebelerde, bu dönemde 100-150 ml/saat hızında IV salin infüzyonu ile birlikte düzenli glukoz monitörizasyonu önerilmektedir. Medikal tedavi uygulanan gebelerde ise, saatte 1-2 ü/saat kısa etkili insülin IV infüzyon ile birlikte 100-150 ml/saat hızında IV % 5 dekstroz ya da salin

infüzyonu önerilir. Kan glukozu saatlik takip edilerek 70-130 mg/dl arasında tutulması hedeflenir (93).

Postpartum Takip:

Doğum sonrası insülin direnci ortadan kalkar ve maternal glukoz metabolizması normale döner. Bazı kadınlarda tanı konmamış aşikar diyabeti olabileceğinden doğum sonrası günlerde kan glukoz ölçümlerine devam edilmesi önerilmektedir (94). ACOG ve ADA GDM hikayesi olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (4, 16). ADA tarafından GDM tanısı almış kadınların postpartum 4-12. haftalar arasında OGTT ile tekrar değerlendirilmesi ve 3 yılda bir glisemik durum değerlendirmesi ile olası diyabet veya prediyabet gelişimi açısından araştırılmasını önerilmektedir (4).

2.2. Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler

Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir. Oksijen, enerji üretimi için kullanıldığında, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır ve serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir (95). Serbest radikaller mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynaktan da üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında yararları da vardır (96). Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Düşük yoğunlukta serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır (96).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu

denge bozulmasına neden olur (97). Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi kas distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iske mi/reperfüzyon injürisi gibi durumların patogene zinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir (98-100). Oksidatif stresin hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet gibi çeşitli hastalıkların patogene zinde kritik rol oynadığı bilinmektedir (101). Diyabetik durumda, oksidatif stres kas ve yağ dokuda glikoz alımını bozar (102, 103) ve pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltır (104).

2.2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurdıklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı bir yapıya sahip olduklarından, başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir (105, 106).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), lipid peroksil (LOO^-), ve alkoksil (RO^-) radikalleri sayılabilir (107). Çeşitli metabolik ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında üretilen ROS, DNA hasarına sebep olarak çeşitli dejeneratif ve otoimmün hastalıklara yol açan çok yönlü etkilere sahiptir (96).

Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1O_2$), hipokloröz asit ($HOCl$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit

(ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipit peroksit (LOOH) ise patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (108, 109).

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir (110).

Endojen ROS kaynakları:

- Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.
- İnflamasyon durumunda sitokinler sitokinlerin salınımı ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.
- Serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilir.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilir.
- Otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.
- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksi- radikaller üretebilir (96).

Eksojen ROS kaynakları:

- UV ışınlar, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler,

- Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler eksojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir (96).

2.2.2. Oksidatif Hasar Mekanizmaları

Serbest radikaller hücresel lipid, proteinler, karbonhidratlar ve DNA’da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, plazma membranında, endoplazmik retikulumda, mitokondride, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından serbest radikallere dönüştürülmektedir.

Lipit Membranların Peroksidasyonu:

Hücre ve organel zarları lipid ve proteinlerden oluşmaktadır. Zarlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından peroksit, alkol, malondialdehit, etan ve pentan gibi yıkım ürünlerine dönüşmesine lipid peroksidasyonu denir. Lipid peroksidasyonu geri dönüşümsüz bir hasardır (111).

Serbest radikaller, çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunu uzaklaştırarak zincir reaksiyonunu başlatırlar. Hidrojen atomu uzaklaşınca karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır ve karbon merkezli lipid radikali (L-) haline gelir. Bu radikal, oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikali (LOO-) haline gelir. Lipid peroksil radikali komşu yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasına neden olurken bir yandan da açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşür. Ve yayılarak çok sayıda lipid hidroperoksitlerine dönüşür. Bunlar ilerleme reaksiyonu olarak adlandırılır (111-114). Lipid hidroperoksitler oldukça kararlı bileşiklerdir ve lipid peroksidasyonunun ilk ürünüdür. Lipidlerden araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikallerin oluşması “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonu ise “non-enzimatik lipid peroksidasyonu” olarak adlandırılır (115). Lipid peroksidasyonunun son bileşeni malondialdehit (MDA) membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyona sebep olur.

Sonuç olarak da hücrede deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonuna yol açar (111). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir.

Proteinlerin Oksidasyonu:

Serbest radikaller proteinleri doğrudan etkilerken proteinlerin etkilenme derecesini amino asit içerikleri belirler. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer (116). Serbest radikaller, yapısal proteinlerin fonksiyonunu ve enzim aktivitesini engelleyerek birçok proteinin hasarına neden olabilir. Reaktif oksijen türleri ve RNS'nin neden olduğu protein oksidasyonu neticesinde, protein hidroperoksitler gibi kararlı ve yüksek derecede reaktif ürünler meydana gelir. Bu ürünler ile geçiş metal iyonlarının etkileşimi sonucunda da radikaller oluşabilir. Bununla beraber oksitlenmiş proteinlerin birçoğu, fonksiyonel olarak doğada inaktiftir ve hızlı bir şekilde uzaklaştırılır. Fakat zaman ile kademeli olarak bir miktar birikebilir. Böylece çeşitli hastalıkların yanı sıra yaşlılık ile ilişkili hasarlara da sebep olur (117, 118).

Karbonhidratlara Etkileri:

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Açığa çıkan okzoaldehitlerin proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı kanser ve yaşlanmaya neden olurlar (111).

İnflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstraselüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (115, 119, 120).

DNA hasarı:

DNA hasarı, hücrenin yaşamı boyunca yaygın olarak görülen ve mutasyon,

kanser, yaşlanma ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilen bir olaydır. DNA, yaşam boyunca hücrel metabolitler (ROS) ve ekzojen ajanlar tarafından sürekli olarak değişimlere maruz kalır. Bu değişimler sonuçta tek hücreli organizmalarda hücrel ölüme veya çok hücreli organizmalarda dejenerasyon ve yaşlanmaya sebep olabilir (121). İnsan vücudunun bütün hücrelerinde serbest radikallerce oluşturulan DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge vardır. Antioksidan sistemde yetersizlik; DNA onarım mekanizmalarında bozukluklar, oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. Oksidatif stresin, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek veya çift zincir kırıkları, baz dizilim hataları, hatalı eşleşmeler, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasarla ilgili olabilir (122, 123). DNA hasarından daha çok süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) iyonları sorumludur.

Reaktif oksijen türleri DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açar. Bu hasara uğrayan bazlar arasında 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirteçdir (124). Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır (125). 8-OHdG guaninin 8.karbon atomuna hidroksil (OH^-) radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir ve 8-OHdG ölçümü oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan ölçüm yöntemi olarak uygulanmaktadır.

2.2.3. Antioksidan Sistemler

Vücutta serbest radikallerin seviyelerini normal sınırlarda tutmak ve meydana getirebilecekleri hasarları engellemek için bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır (126, 127). Serbest radikalleri non-reaktif hale dönüştüren, serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran veya ortadan kaldıran sistem antioksidan sistem olarak adlandırılır, bu özelliklere sahip maddeler de antioksidan maddeler olarak adlandırılır. Hücrelerde pek çok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (115, 126).

1. Endojen antioksidanlar; enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar,

süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin, tiyoller ve glutatyon gibi maddelerdir.

2. Ekzojen antioksidan olarak da; allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (115, 126, 128)

Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar; yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlardır. Örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin verilebilir. İkincil antioksidanlar; oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu grupta yer alırlar. Üçüncül antioksidanlar; serbest radikaller tarafından hasara uğrayan biyomolekülleri onarırlar. DNA yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar. Methionin sülfoksit, redüktaz ve DNA onarım enzimleri üçüncül antioksidanlardır.

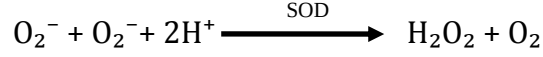
Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır. Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz enzimi, katalaz,

2.2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. Süperoksitler, radikal tepkimelerin ilk başlatıcısıdır. SOD, yüksek derecede reaktif süperoksit (O_2^-) anyonun O_2 'ye ve daha az reaktif tür H_2O_2 'ye bozunmasını katalize eden metalloprotein yapısında antioksidan bir enzimdir. İnsanlarda SOD hücre içi, mitokondriyal ve sitozolik olmak üzere üç şekilde bulunur ve yüksek reaksiyon hızlarına sahiptir. Organizmada oksidan stresin arttığı durumlarda SOD aktivitesi artarak koruyucu etkinliği sürdürmeye çalışır. Özellikle

diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalma söz konusu olduğunda SOD aktivitesinde artma gösterilmiştir. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (129, 130).



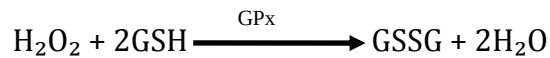
Katalaz

Katalaz, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda alt birim başına tek bir protoporfirin-IX ve Fe (Hem) grubu içeren bir tetramerik enzimdir. Peroksizomlarda yüksek oranda bulunur ve yapısındaki hem grubundan dolayı hemoprotein kabul edilir. Katalaz, su ve moleküler oksijen oluşturmak için H_2O_2 ile tepkimeye girer ve peroksidaz aktivitesine sahip H^+ vericileriyle hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya katalizler. Böylece hücreleri kendi içinde oluşturulan hidrojen peroksitten korur (129, 130).



Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz enzimi, hidrojen peroksit veya organik peroksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesi reaksiyonunu katalize eder. Hücrenin sitozollerinde bulunur ve fagositlerde önemli fonksiyona sahip bir enzimdir. Bu enzimin en önemli özelliği düşük hidrojen peroksit düzeyinde aktive olmasıdır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır ancak selenyum bağımsız glutatyon peroksidaz enzimi de bulunur. GPx enzimi, glutatyon'un indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enzimi tarafından indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (115). Glutatyon Peroksidaz enzimi eritrositlerde serbest radikallere karşı en etkili antioksidandır ve eritrosit membran bütünlüğünün sağlanmasında önemli rolü vardır.



Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz enzimi, flavin adenin dinükleotid içeren bir nikotin adenin dinükleotid (NADP) bağımlı flavo enzimdir. Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksidlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyon (GSSG), glutasyon redüktaz enzimi tarafından redükte formuna (GSH) dönüşür (115).



2.2.3.2. Non-Enzimatik Antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar arasında endojen olanlar; Glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrindir. Eksojen olanlar ise; α - tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), β -karoten (Vitamin A), folik asit (Vitamin B9) olarak sayılabilir (131, 132)

Glutasyon

Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Yapısında tiyol grubu taşıyan glutasyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan tripeptid yapıda bir antioksidandır. Serbest radikal hasarını önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutasyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma enzimatik olarak gerçekleşmektedir (133).

Glutasyon aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen ($^1\text{O}_2$), süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil (OH^-) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir (134).

Albumin

Albümin 585 aminoasitten oluşur, plazmadaki en önemli ve en etkili antioksidanlardan biridir. Albuminde bulunan sisteinin yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli

bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein sayesinde albümin hidroksil anyonunu etkisizleştirebilir (135). Hipokloröz asit, güçlü bir oksidan bileşiği oluşturur. Nötrofil ve monosit gibi aktif fagositler myeloperoksidaz enzimini salgılar, bu enzim hipokloröz asitin (HOCl) oluşmasını katalize eder. Albümin oluşan HOCl oksidanlarını süpürebilir, böylece HOCl'nin öncelikli biyolojik hedefindeki α -antiproteazın değiştirilmesini engeller (136).

C Vitamini (Askorbik Asit)

Kan ve plazmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı sağlar. Oksijen, nitrat, sitokrom a ve sitokrom c gibi bileşikleri indirgeyen çok güçlü bir indirgeyici ajandır ve lipid peroksidasyonunu engeller. Vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlar ve antioksidan etkinliğini artırır (137). C vitamini, süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) serbest radikalleri ile reaksiyona girerek onları ortadan kaldırır.

E Vitamini (Alfa-tokoferol)

En aktif formu α -tokoferol olup yağda çözünen bir vitamindir. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Hücre membranlarında ve dolaşımdaki lipoproteinlerde bulunur. E vitamini zincir kırıcı bir antioksidan olup, her bir E vitamini molekülü iki oksidasyon zincirini durdurabilir. Lipid peroksidasyonuna karşı C vitamini ile birlikte çalışır. Ayrıca singlet oksijen, hidroksil radikali, peroksi radikali ve süperoksitle direkt olarak reaksiyona girebilir. Okside olan E vitamini, parçalanmadan önce askorbik asit ve GSH tarafından α -tokoferole geri çevrilebilir (137).

2.2.3.3. Total Antioksidan Seviye

Ekzojen ve endojen faktörler sonucu oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olurken, organizmada buna karşılık olarak antioksidan sistemlerini devreye koymaktadır. Antioksidan sistemin değerlendirilmesinde en anlamlı yol ise total antioksidan seviyenin (TAS) ölçümüdür. TAS'ın çoğunu plazmadaki antioksidan moleküller oluşturur. Albumin, ürik asit ve askorbik asit TAS'a en fazla katkı sağlayan antioksidanlar olup % 85'den fazlasını oluşturur (138, 139). Bunun nedeni, bu maddelerin diğer antioksidanlara göre (billirubin, alfa tokoferol, beta karoten

v.b.leri) daha yüksek konsantrasyonlarda olmalarıdır (140). Plazma; kan bileşenlerini oksidatif hasara karşı korurken aynı zamanda da dışarıdan alınan antioksidanların taşınması ve dağılmasında da önemli rol oynar (141).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfühidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Toplam antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan seviye ölçümü yaygınlaşmaktadır (140).

2.2.3.4. Tiyo(-SH) / Disülfid(-S-S-) Dengesi

Civaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril(-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir (142). Plazma tiyo havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur (143).

Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan ajanlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağlar (-S-S-) çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde Tiyo / Disülfid homeostazı sağlanmaktadır (144, 145).

Dinamik tiyo disülfid homeostazının organizmadaki başlıca fonksiyonları; antioksidan koruma, detoksifikasyon, proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, sinyal

iletimi, reseptör yapısı, apoptozisin düzenlenmesi, enzimatif aktivitenin regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (146, 147). Dahası, dinamik tiyol disülfid homeostazı giderek birçok rahatsızlıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendiriliyor. Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz, amiyotropik lateral skleroz ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde anormal tiyol/disülfid denge düzeyleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (1).

Yaşamsal öneme sahip olan tiyol-disülfid dengesinde, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri bu tahlil, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma tiyol-disülfid homeostazını göstermiştir. Bu yeni yöntemle;

- Native Tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfid (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: Native Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: Native Tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir.

Çalışmalarında plazma disülfid seviyeleri dejeneratif hastalıklarda (DM, obezite, sigara içimi, pnömoni) yüksek, proliferatif hastalıklarda ise (multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri, renal kanser) düşük bulunmuştur. Agresif büyüyen tümörlerde en düşük disülfid seviyeleri, yavaş büyüyen tümörlerde subnormal değerler saptanmış (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Prospektif olarak planladığımız bu çalışma, Ağustos 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğinde gerçekleştirildi. Polikliniğimize başvuran 18-45 yaş arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 61 gebe alındı. Gestasyonel diyabet dışında bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. GDM saptanan 31 gebe vaka grubu olarak, GDM saptanmayan 30 gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışmamız için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 20.01.2015 tarih, 2015/2-18 karar nolu onayı alındı.

Hasta Grubu Seçimi

GDM saptanan 31 gebe vaka grubu olarak, GDM saptanmayan 30 gebe ise kontrol grubu olarak alındı. 24-28. Gebelik haftasındaki tekil gebeliği olan gebelere rutin 50 gr glikoz tarama testi uygulandı, 1.saat plazma glikozu $>180\text{mg/dl}$ olanlar GDM olarak kabul edildi. 1.saat kan şekeri $140\text{-}180\text{ mg/dl}$ arasında saptanan vakalara 12 saat gece açlığını takiben 100 gr tanısal OGTT uygulandı. GDM tanısı için TEMD in önerisi doğrultusunda Carpenter ve Couston kriterleri kullanıldı. Açlık PG, 1, 2, ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla ≥ 95 , ≥ 180 , ≥ 155 ve $\geq 140\text{ mg/dl}$ olarak ve en az 2 pozitif değer saptanması ile GDM tanısı konuldu. Kontrol grubu 50 gr OGTT 1. saat plazma glikozu $<140\text{ mg/dL}$ 'nin altında olan gebelerden oluşturuldu. Çalışmaya alınan bütün gebelere sözel olarak çalışma hakkında bilgi verilmesini takiben yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastaların kaçınıcı gebelikleri olduğu ve önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü, ailelerinde diyabet öyküsü olup olmadığı sorgulanmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indexleri hesaplanmış, tansiyon ölçümleri yapılmıştır. GDM tanısı konduktan sonra, her bir hasta için ayrı ayrı tedavi planlanmıştır.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Tüm çalışma katılımcıları için hariç tutma ölçütleri aşağıda sıralanmış olup bu kriterlerden herhangi birtanesini taşıyanlar çalışmaya alınmamıştır;

1. Herhangi bir malignite tanısı olması
2. Sistemik bir hastalığın olması (karaciğer ya da böbrek yetersizliği, sürrenal, tiroid ve paratroid hastalığı, metabolik kemik hastalığı, tip 1 ve tip 2 dm, malabsorbsiyon sendromu, bağ dokusu hastalığı)
3. Sigara kullanımı olması
4. Alkol kullanımı olması
5. Multiple gebelik olması
6. Demir ve Folik asit preparatları dışında ilaç kullanımı olması
7. Preeklampsi
9. Daha önceki gebeliklerde >4000gr üzerinde bebek doğurma öyküsü olması

3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerden gebeliğin 24-28. haftaları arasında, enaz 8 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına ön koldan yaklaşık 3 ml'lik 2 adet herhangi bir antikoagülan veya diğer katkı maddelerini içermeyen separatör tüplere venöz periferik kan örneği ve tam kan sayımı (CBC) için bir adet EDTA lı tüpe venöz kan örneği alındıktan sonra, tam kan sayımı ve diğer biyokimyasal parametreler zaman kaybedilmeden çalışıldı. Tiyol ve Disülfid ölçümünde kullanılacak venöz kan örneği ise 1500 xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1,5 ml'lik örnekler eppendorf tüpüne aktarılmış ve tüpler çalışma gününe kadar -80 C'de saklanmıştır. Bu kan örnekleri tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderildi ve analiz edildi.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Bütün biyokimyasal parametreler serum örneğinde çalışılmıştır. Tam kan sayımı (CBC) hastanemiz hematoloji laboratuvarında Abbott Cell-Dyn Ruby (USA) autoanalyzer cihazı kullanılarak yapıldı.

Açlık plazma glikozu (APG), total protein (TP), albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ürik asit, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin ölçümleri Abbott Architect c16000 (USA) otoanalizörü kullanarak yapıldı. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (fT4) ölçümü Abbott Architect i2000 (USA) otoanalizöründe kemilüminesan mikropartikül immünoassay yöntemi ile yapılmıştır.

Tiyol /Disülfid homeostaz düzeyi Erel ve Neşelioğlu tarafından tarif edilmiş otomatize spektrofotometrik metodla ölçüldü (1). Bu ölçümlerde Shimadzu UV-1800 spektrofotometre ve Cobas c501 otomatik analiz cihazı (Roche) kullanıldı. Serum Native Tiyol (-SH) ve disülfid (-S-S-) düzeylerinin ölçülmesinden sonra Total tiyol; -SH miktarı ve -S-S- miktarları toplanarak elde edildi. Sonuç olarak -S-S-/-SH, -S-S- + -SH/-SH, -SH/-S-S- + -SH farkları otomatik olarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), yüzde ve sayı olarak sunulmaktadır. Araştırma verilerimizin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Her bir korelasyon analizinin sonuçlarında diğer değişkenlerin olası karıştırıcı etkilerini dışlamak için çoklu regresyon analizi kullanıldı.

Native tiyol ve total tiyolün GDM tanısında kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizini kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Polikliniğimize başvuran GDM tanısı alan 31 gebe vaka grubu olarak ve sağlıklı 30 gebe ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hiç bir hasta çalışmadan çıkarılmadı. Çalışma grubundaki bireylerin laboratuvar bulguları ve demografik özellikleri değerlendirildi (Tablo 8).

GDM grubunun ortalama yaşı 30 ± 6 , Kontrol grubun yaş ortalaması ise $25 \pm 4,7$ idi. Yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Kontrol grubunun Vucut Kitle İndeksi ortalaması $26 \pm 3,3$ idi. GDM grubun Vücut Kitle İndeksi ortalaması $27,4 \pm 4,8$ idi. Vucut Kitle İndeksi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p: 0.2$).

Gebelikleri süresince kilo artış miktarlarına bakıldığında kontrol grubunda ortalama $8,6 \pm 2,6$ kg kilo artışı mevcut idi. GDM grubun ortalama $7,7 \pm 3,3$ kg kilo artışı mevcut. Gebelikte kilo artışı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p: 0.2$).

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kontrol n(30)	GDM n(31)	p değeri
Yaş (yıl)	$25 \pm 4,7$	30 ± 6	$<0.001^*$
VKI (kg/m^2)	$26 \pm 3,3$	$27,4 \pm 4,8$	0.2
Gebelikle kilo artışı (kg)	$8,6 \pm 2,6$	$7,7 \pm 3,3$	0.2
Gestasyonel Hafta	$25,7 \pm 1,6$	$25,8 \pm 1,7$	0.8
Parite	$0,8 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,5$	0.002^*
Gravida	$1,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,7$	0.005^*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Gravida bir kadının geçirdiği toplam gebelik sayısını ifade etmekte olup kontrol grubundaki gebelerde $1,9 \pm 1,1$ olduğu, GDM grubunda ise gravida değerinin $2,9 \pm 1,7$ ile anlamlı olarak ($p:0.005$) kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi.

Aynı şekilde parite oranlarında gravida ile paralel olarak GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p:0.002). GDM taraması 24-28. haftalar arasında yapılması önerildiğinden dolayı iki grupta ölçümlerin yapıldığı haftalar arasında fark yoktur.

Tablo 9. Çalışma Gruplarının Tiyol ve Disülfid Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol n(30)	GDM n(31)	p değeri
Total tiyol (μmol/L)	468.3±66,7	396.6±60,2	<0.001*
Native tiyol (SH) (μmol/L)	434.2±62	371.2±58,3	<0.001*
Native tiyol/total tiyol oranı (%)	9.3±2,5	9.3±2,6	0.9
Disülfid (SS) (μmol/L)	17±6,3	12.7±5,2	0.06
Disülfid/Native tiyol oranı (%)	3.95±1,5	3.5±1,5	0.9
Disülfid/Total tiyol oranı (%)	3.6±1,3	3.2±1,3	0.91

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Çalışma gruplarının tiyol değerlerinin karşılaştırılmasında elde ettiğimiz bulgular ise şöyle idi;

Kontrol grubunda total tiyol seviyesi $468,3 \pm 66,7$ μmol/L saptanırken GDM olan grupta $396,6 \pm 60,2$ μmol/L olarak tespit edildi. GDM olan grupta total tiyol seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit ettik (p <0.001).

Kontrol grubunda native thiol seviyesi $434,2 \pm 62$ μmol/L saptanırken GDM kolunda bu değer $371,2 \pm 58,3$ μmol/L olarak tespit edildi. Total tiyol seviyesine paralel olarak GDM olan grupta native tiyol seviyesinin de anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik (p <0.001).

İki grupta ölçülmüş disülfid düzeylerinin, disülfid/total tiyol ve disülfid/native tiyol oranlarının benzer olduğunu ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettik.

Tablo 10. Grupların CBC ve diğer biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol n(30)	GDM n(31)	p değeri
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9.3 $\pm$ 2,1	8.5 $\pm$ 1,9	0.08
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4.2 $\pm$ 0,4	4.3 $\pm$ 0,4	0.2
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	267 $\pm$ 82	260 $\pm$ 61	0.9
Hemoglobin (g/dL)	12.4 $\pm$ 1	12.8 $\pm$ 0,9	0.1
Açlık PG (mg/dL)	73.8 $\pm$ 6,4	113 $\pm$ 22,6	<0.001*
50gr OGTT 1.saat (mg/dL)	101 $\pm$ 23	165 $\pm$ 24	<0.001*
ALT (U/L)	33.7 $\pm$ 14,6	30 $\pm$ 9,3	0.08
AST (U/L)	20.6 $\pm$ 5,5	18.5 $\pm$ 4,6	0.1
Albumin (g/dL)	3.8 $\pm$ 0,4	3.7 $\pm$ 0,4	0.4
Total Protein (g/dL)	7.1 $\pm$ 0,4	6.8 $\pm$ 0,4	0.08
Urik asit (mg/dL)	2.9 $\pm$ 0,6	3.2 $\pm$ 0,9	0.4
BUN (mg/dL)	7.6 $\pm$ 2,3	10 $\pm$ 5,7	0.09
Kreatin (mg/dL)	0.46 $\pm$ 0.06	0.51 $\pm$ 0,1	0.08
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	1.89 $\pm$ 1.23	1.54 $\pm$ 1,3	0.5
FT4 (ng/dL)	1.04 $\pm$ 0.14	1.17 $\pm$ 0.36	0.1
İdrar proteini (mg/dL)	0.03 $\pm$ 0,2	0.1 $\pm$ 0,3	0.3
İdrar dansitesi	1020 $\pm$ 6,9	1022 $\pm$ 7,8	0.2

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

İki grubun tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında benzer değerler elde edilmiştir. **Tablo 10'**da görüldüğü üzere biyokimyasal parametrelerden GDM kolunda açlık plazma glikozunun ve 50 gr glikoz yükleme testi 1.saat plazma glikoz düzeylerinin daha yüksek bulunmuş olması dışında diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tiyol/disülfid homeostazı ile bazı biyokimyasal ve demografik veriler arasındaki korelasyonunu değerlendirmek için, her bir değişken için korelasyon analizi yapıldı. GDM grubunda tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ile gravida ve parite gibi demografik özellikler arasındaki korelasyonu araştırdığımızda elde ettiğimiz veriler **Tablo 11'**de özetlenmiştir.

Tablo 11. GDM Grubunda Ti yol Parametreleri İ le Gravida, Parite Arasındaki İ ki Değişkenli Korelasyon Analizi

Değişkenler	Native ti yol		Total ti yol		Native ti yol/total ti yol	
	r	p	r	p	r	P
VKI	0.742	0.468	0.806	0.403	-0.919	0.258
Parite	-0.148	0.255	-0.210	0.104	0.300	0.019
Gravida	-0.137	0.287	-0.204	0.112	0.336	0.008

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

GDM li grupta yapılan korelasyon analizinde Gravida ve Parite ile native ti yol ve total ti yol un negatif korelasyona sahip olduğu ancak klinik olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Native ti yol/total ti yol oranının parite ile olan korelasyonu (r:0.3 p:0.019) pozitif yönde anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde native ti yol/total ti yol oranının gravida ile (r:0.336 p:0.008) anlamlı pozitif korelasyonu olduğunu tespit ettik. VKİ ile ti yol düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 12. GDM Grubunda Disülfid Parametreleri İ le Gravida, Parite Arasındaki İ ki Değişkenli Korelasyon Analizi

Değişkenler	Disülfid		Disülfid/native ti yol		Disülfide/total ti yol	
	r	p	r	p	r	P
VKI	1.0	0.012	0.919	0.258	0.919	0.258
Parite	-0.351	0.006	-0.300	0.019	-0.300	0.019
Gravida	-0.379	0.002	-0.336	0.008	-0.336	0.008

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Parite, gravida ile ölçülmüş tiyol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemişken ölçülmüş disülfid düzeyleri ve disülfid'in tiyol gruplarına oranlarının parite, gravida ile negatif yönlü anlamlı korelasyona sahip olduğunu tespit ettik.

Parite ile disulfid seviyesinin korelasyon analizinde ($r:-0.351$ $p:0.006$) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Parite ile disulfid/native tiyol ve disulfid/total tiyol oranlarının korelasyon analizinde ($r:-0.300$ $p:0.019$) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Gravida ile disulfid seviyesinin korelasyon analizinde ($r:-0.379$ $p:0.002$) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Gravida ile disulfid/native tiyol ve disulfid/total tiyol oranlarının korelasyon analizinde ($r:-0.336$ $p:0.008$) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

VKİ ile ölçülmüş disülfid seviyesi arasındaki korelasyon analizinde anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r:1.0$ $p:0.012$).

Tablo 13. GDM'li Hastalarda Tirol Homeostaz Parametreleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İki Değişkenli Korelasyon Analizi

Değişkenler	Native tirol		Total tirol		Native tirol/total tirol	
	r	p	r	p	r	p
Açlık PG	-0.452	<0.001	-0.465	<0.001	0.040	0.770
OGTT 50g 1.saat	-0.424	0.039	-0.440	0.032	0.143	0.504
AST	0.195	0.145	0.181	0.177	0.108	0.422
ALT	0.220	0.100	0.207	0.122	0.112	0.407
Albumin	0.032	0.822	0.044	0.754	-0.117	0.408
Total Protein	0.213	0.129	0.214	0.128	0.015	0.918
WBC	0.194	0.144	0.213	0.108	-0.123	0.357
RBC	-0.011	0.935	-0.028	0.832	0.092	0.494
Hemoglobin	-0.029	0.826	-0.049	0.715	0.108	0.420

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Açlık PG ile nativ tirol seviyesinin korelasyon analizinde (r:-0.452 p:<0.001) ve total tirol seviyesinin korelasyon analizinde (r:-0.465 p:<0.001) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

50 gr glikoz yükleme 1.saat PG ile nativ tirol seviyesinin korelasyon analizinde (r:-0.424 p:0.039) ve total tirol seviyesinin korelasyon analizinde (r:-0.440 p:0.032) negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 14. GDM'li Hastalarda Disülfid Homeostaz Parametreleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İki Değişkenli Korelasyon Analizi

Değişkenler	Disülfid		Disülfid/native tiyol		Disülfide/total tiyol	
	r	p	r	p	r	p
Açlık PG	-0.245	0.067	-0.035	0.794	-0.040	0.770
OGTT 50g 1.saat	-0.324	0.123	-0.140	0.515	-0.143	0.504
AST	-0.025	0.854	-0.113	0.404	-0.108	0.422
ALT	-0.009	0.946	-0.119	0.377	-0.112	0.407
Albumin	0.105	0.457	0.118	0.406	0.117	0.408
Total Protein	0.084	0.554	-0.013	0.927	-0.015	0.918
WBC	0.201	0.130	0.125	0.349	0.123	0.357
RBC	-0.123	0.356	-0.086	0.522	-0.092	0.494
Hemoglobin	-0.143	0.284	-0.100	0.456	-0.108	0.420

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Ölçülmüş disülfid ve disülfid/tiyol oranlarının biyokimyasal değişkenlerle olan korelasyon analizinde **Tablo 14**'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir.

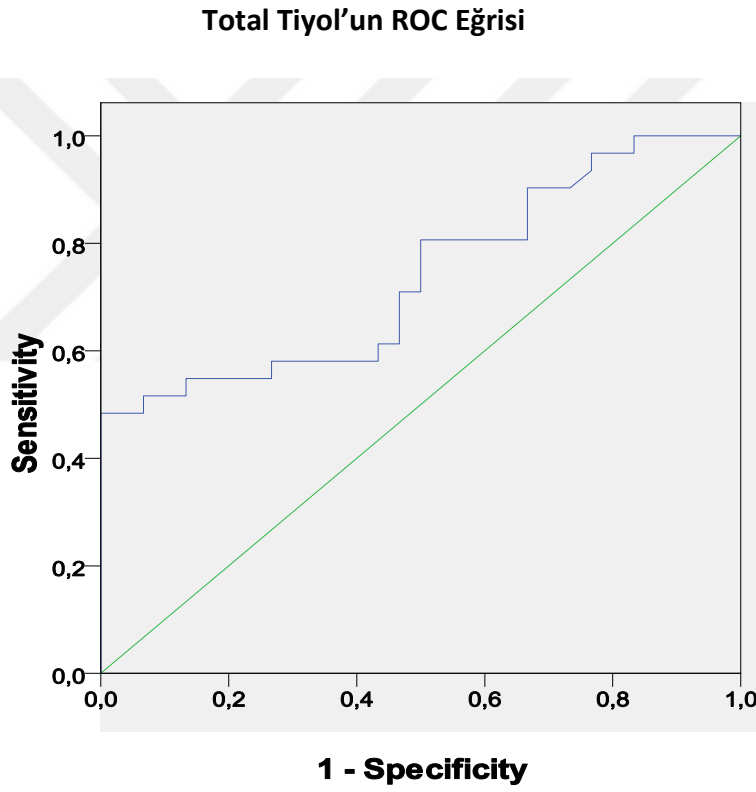
Yeni geliştirilen bir testin sağlıklı ve hasta bireyler arasında ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerden en sık kullanılanı ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemidir. ROC eğrileri, testin ayırt etme gücünün belirlenmesi, uygun pozitiflik eşliğinin belirlenmesi amacıyla kullanılır (148). Bu çalışmamızdan elde edilen total tiyol ve nativ tiyol ölçüm düzeylerinin GDM varlığındaki ROC analizleri **Tablo 15**'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Total tiyol ve Nativ tiyol ölçüm düzeylerinin GDM varlığındaki ROC analizleri

Değişkenler	cut-off değerleri	EAA	95% Güven Aralığı	Sensitivite	Spesifite	p
Nativ tiyol (μmol/L)	411	0.737	0.612-0.863	71	54	0.001
Total tiyol (μmol/L)	434	0.740	0.616-0.865	61	54	0.001

EAA: Eğri Altında Kalan Alan

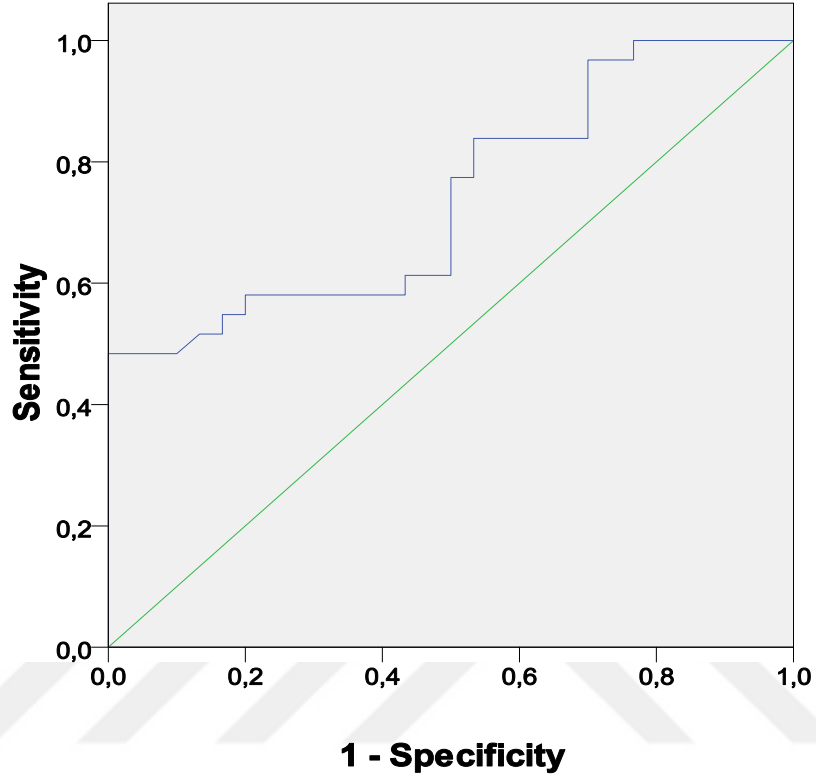
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



Şekil 1. GDM varlığında Total Tiyol'un ROC Eğrisi

GDM varlığında total tiyol düzeyinin ROC eğrisi analizinde total tiyol kesim değeri 411 μmol/L alındığında % 71 sensitif % 54 spesifiktir. Total tiyolun bu grafikteki EAA değeri 0.737 (p=0.001)

Nativ Tiyol'un ROC Eğrisi



Şekil 2. GDM varlığında Nativ Tiyol'un ROC Eğrisi

GDM varlığında nativ tiyol düzeyinin ROC eğrisi analizinde nativ tiyol kesim değeri 434 $\mu\text{mol/L}$ alındığında % 61 sensitif % 54 spesifiktir. Total tiyolun bu grafikteki EAA değeri 0.740 ($p=0.001$)

Tablo 16. GDM'li hastalarda native tiyol ve total tiyol ile bazı farklı parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	β	p	Değişkenler	β	p
Yaş	0.162	0.017	Yaş	0.155	0.022
Gestasyonel Haftalar	-0.141	0.457	Gestasyonel Haftalar	-0.119	0.529
VKİ	-0.001	0.987	VKİ	-0.006	0.944
Nativ tiyol	-0.020	0.013	Total tiyol	-0.020	0.013

GDM'li hasta grubunda yapılan çok değişkenli regresyon analizinde düşük nativ tiyol düzeyleri (β : -0.020 p:0.013) ve düşük total tiyol (β : -0.020 p:0.013) düzeylerinin yaş, gebelik haftaları ve VKİ den bağımsız olduğunu ortaya koymuştur.

5. TARTIŞMA

Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir. Oksijen, enerji üretimi için kullanıldığında, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır ve serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımını sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir (95). Tüm organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge bulunmaktadır ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Oksidatif radikallerin oluşum hızında artma ya da Antioksidan kapasitede bir azalma bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (149).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patojeninde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (1, 150). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda ve diabetik astalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (151).

Vücutta pek çok Antioksidan sistem bulunmaktadır. Birkaç farklı sınıflama olmakla beraber genel olarak enzimatik ve non-enzimatik sistemler olarak ele alınabilir. Enzimatik olan antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Non-enzimatik olanların başlıcaları ise; tiyoller, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ko-enzim Q ve glutatyon gibi maddelerdir.

Non enzimatik, endojen antioksidan sistem içinde değerlendirilen ve merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir sülfhidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir (152). Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da sistein (Cys), sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (143). Son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron içeren serbest radikaller sülfhidril (-SH) grubundaki hidrojen (H) atomuyla tepkimeye girer ve böylece nativ tiyol indirgenirken reaksiyon sonucu ortama H₂O çıkışı ile birlikte sülfür atomları arasında disülfid bağı (-S-S-) meydana gelir. Sonrasında disülfid bağlar tekrar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole redükte edilir ve bu şekilde tiyol/disülfid homeostazı sağlanmaktadır.

Son yıllarda anormal tiyol/disülfid homeostazı durumunun diyabetes mellitusun da dahil olduğu birçok hastalığın patogenezinde yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (153). Gestasyonel diyabet tüm gebeliklerin % 7-13'ünde ortaya çıkabilmektedir. GDM hem genetik, hem de çevresel risk faktörleri ile ilişkili multifaktöriyel bir hastalıktır ve patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Literatürde GDM patofizyolojisinde serbest radikallerin rolünün tartışıldığı bazı çalışmalar mevcuttur ve uzun süredir GDM'de oksidatif metabolizma dengesindeki bozulmayla ilgili bilimsel yayınlar mevcuttur. Ancak oksidanlardaki artış ile GDM arasındaki neden-sonuç ilişkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (154).

Bu çalışmalar ışığında subklinik enflamasyon halinin de mevcut olduğu GDM de tiyol/disülfid dengesinin durumunu, GDM patogenezindeki yeri ve gravida, parite ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Bizim yapmış olduğumuz bu prospektif çalışmada; Sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda total tiyol seviyesi $468,3 \pm 66,7$ $\mu\text{mol/L}$ saptanırken GDM olan grupta $396,6 \pm 60,2$ $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. GDM olan grupta total tiyol seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0.001$) daha düşük olduğunu tespit ettik. Kontrol grubunda native tiyol seviyesi $434,2 \pm 62$ $\mu\text{mol/L}$ saptanırken GDM kolunda bu değer $371,2 \pm 58,3$ $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. Total tiyol seviyesine paralel olarak GDM olan grupta native tiyol seviyesinin de anlamlı olarak

($p < 0.001$) daha düşük olduğunu tespit ettik. Kontrol grubunda ölçülmüş disülfid düzeyi $17 \pm 6,3 \mu\text{mol/L}$ GDM grubunda ise $12,7 \pm 5,2 \mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. GDM'li hasta grubunda disülfid seviyesinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.06$). GDM'li hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha düşük bulduğumuz total tiyol düzeyindeki bu azalmanın, disülfid düzeylerinin benzer olmasından dolayı esas olarak nativ tiyol seviyesindeki azalmaya bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

Özler ve ark. ikinci trimester gebelerde yapmış olduğu vaka-kontrol çalışmasında; GDM'li gebelerin nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir (155). Bununla birlikte GDM ve kontrol grupları arasında disülfid, disülfid/nativ tiyol oranı ve disülfid/toplam tiyol oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. GDM'li grupta düşük olarak tespit edilen nativ tiyol, total tiyol ve normal düzeylerdeki disülfid düzeyleri bizim yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarıyla benzer yöndedir. Buna ek olarak GDM'li hastalarda gebelik öncesi VKİ daha yüksek ve advers perinatal sonuç riski ile de ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise GDM'li grup ile kontrol grubu arasında pregestasyonel VKİ açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p: 0.2$).

Normal gebelik, birçok vücut fonksiyonu ve organlar için yüksek enerji ihtiyacı ve artmış oksijen gereksinimi ile karakterizedir. Bu nedenle gebelik, oksidatif stresin ve bu strese olan duyarlılığın arttığı bir durum olarak değerlendirilir. Birçok çalışmada normal gebeler ve gebe olmayan kontrol grupları arasında oksidatif stresin biyolojik belirteçleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, normal gebeliği olan kadınlarda dolaşımdaki oksidatif stres belirteçlerinin önemli derecede yükseldiğini ve antioksidan parametrelerin önemli ölçüde azaldığını açıkça göstermektedir (156, 157). Ancak halen normal gebelikte, plasentada ve maternal dolaşımda ölçülebilen birçok biyobelirtece rağmen oksidatif stresin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Ziomkiewicz ve ark. yaptıkları bir çalışmada parite ve gravida sayısının postmenapozal kadınlarda oksidatif stres durumuna olan etkilerini araştırmışlardır. Oksidatif DNA hasarının biyogöstergesi olarak idarda 8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-

OHdG) düzeyini ($\beta = 0.21$, $p < 0.05$). Antioksidan savunma durumunu bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD) enzim düzeyini ($\beta = 0.25$, $p < 0.05$) ve tüm vücut oksidatif stres düzeyini thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) seviyesini ölçmek suretiyle değerlendirmişlerdir. Post menapozal kadınlarda yüksek gravida ve parite sayısına (≥ 4 gebelik) sahip olanlarda, düşük gravida ve parite (< 4 gebelik) sayısına sahip kadınlara oranla 8-OHdG düzeyi % 20, Cu-Zn SOD düzeyi % 60 daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum oksidatif stres göstergesi olarak artmış bulunan 8-OHdG ve Cu-Zn SOD düzeylerinin gravida ile doğrusal ve doz bağımlı bir ilişkisinin olduğunu düşündürmüştür (158).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise; Gravida kontrol grubundaki gebelerde $1,9 \pm 1,1$ olduğu, GDM grubunda ise gravida değerinin $2,9 \pm 1,7$ ile anlamlı olarak ($p:0.005$) kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi. Aynı şekilde parite oranlarında gravida ile paralel olarak GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p:0.002$). GDM li grupta yapılan korelasyon analizinde gravida ve parite ile native tiyol ve total tiyolün negatif korelasyona sahip olduğu ve native tiyol/total tiyol oranının parite ile olan korelasyonu ($r:0.3$ $p:0.019$). Gebelik sayısı arttıkça antioksidan etkinliğe sahip tiyol düzeylerinin azalıyor olması ve GDM tespit edilen hasta grubunun yüksek gravida ve parite sayısına sahip olması, düşük antioksidan seviyelerinin GDM açısından gebelikte bir risk oluşturabileceğini bize düşündürmüştür.

Mutlu ve ark. yapmış olduğu yüksek maternal parite ve artmış oksidatif stres (TOS ve OSI) ile azalmış antioksidan savunma kapasitesi (TAS) arasındaki ilişkinin ele alındığı bir başka çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerdir. Primipar kadınlarda multiparlara oranla TAS anlamlı olarak daha yüksek, TOS ve OSI ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (159). Çalışmamızda gravidite ve parite değeri disülfid, disülfid/nativ tiol oranı, disülfid/total tiyol oranı arasında anlamlı negatif korelasyona sahiptir ve çalışmamızda nativ tiyol/total tiyol oranı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur.

Ziomkiewicz ve ark. yaptığı bu çalışmadan çıkan bir diğer sonuç ise TBARS düzeyleri ve glikoz düzeyinin anlamlı pozitif korelasyonudur ($r = 0.27$, $p < 0.01$)

(158). TBARS oksidatif stres sonucunda hücrel lipid peroksidasyonunu değerlendiren bir parametre olup yüksekliği oksidatif stres durumunu yansıtır.

Bizim çalışmamızda da açlık plazma glikozu (nativ tiyol için $r:-0.452$ $p<0.001$ total tiyol için $r:-0.465$ $p<0.001$) ve OGTT 50 gr 1.saat plazma glikozunun yüksekliği (nativ tiyol için $r:-0.424$ $p:0.039$ total tiyol için $r:-0.440$ $p:0.032$) total ve nativ tiyol düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. Hiperglisemik durumun antioksidan kapasitenin bir göstergesi olan tiyol düzeyleri ile ters yönlü korele olması maternal oksidatif / antioksidan dengenin oksidatif yöne kaydığını ve hipergliseminin oksidatif strese neden olabileceğini gösterir.

Hiperglisemi oksidatif stresi arttırarak çeşitli metabolik mekanizmalar yoluyla hücre ve doku hasarına neden olur. Bu mekanizmalar, poliol yolu, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, heksosamin yolu ve mitokondriyumda artmış ROS üretimi ile artmış oksidatif stres oluşumu yer alır. Yüksek glikoz seviyeleri NADPH oksidaz uyarımı ile ROS oluşumuna neden olur. NADPH oksidaz O_2 ve H_2O_2 üretmek için NADPH'den moleküler oksijene elektron transferini katalize eder. Protein kinaz C, mitokondriyal NADPH oksidazın aktivasyonunu arttırır ve böylece artmış oksidatif strese yol açar (154, 160). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bu bilgiler bizim çalışmamızdaki total tiyol ve nativ tiyol ile APG, OGTT50g 1.saat değerlerindeki negatif korelasyonu desteklemektedir.

Daha önceleri Lappas ve arkadaşlarının yaptığı bir review da şu bilgilere yer verilmiştir; Lipid peroksidasyonunu gösteren ölçümler arasında malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal, 8-izoprostan, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve lipid hidroperoksitler (LOOH) bulunur. GDM'li kadınlarda normal gebelere kıyasla serum ve plazmada MDA düzeyleri artmaktadır. MDA, dengeli, toksik ve oksidatif stres seviyesini ölçmek için bir biyolojik belirteç olarak yaygın olarak kullanılan bir reaktif aldehittir. Ayrıca, maternal HbA1c ve MDA arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ilişkisi ortaya konmuştur (154). Protein karbonil (PCO) grupları serbest radikal kaynaklı protein oksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Oksidatif stres için biyolojik belirteç olarak kullanılabilen PC seviyeleri, GDM'de belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir (154).

Duman ve ark. nın tip 2 diyabetli hastalarda (n:107) total antioksidan seviye (TAS), tiyol ve MDA düzeylerini araştırdıkları bir çalışmalarında; plazma total tiyol havuzunu oluşturan sistein, sisteinilglisin, homosistein, glutatyon düzeyleri ayrı ayrı ölçülerek total tiyol miktarı belirlenmiş ve oksidan hasar ise MDA düzeyini ölçülerek ele alınmıştır. Diyabetik hasta grubunda MDA konsatrasyonu ile TAS arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon tespit edilmiş aynı zamanda MDA diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek, TAS ise daha düşük saptanmıştır (161).

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada Pan ve ark. tarafından tip2 diyabeti olan grupta kontrol grubuna göre MDA, PCO, 8-OHdG, konjüge dien (CD) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (162). Bu bulgular diyabetli hastaların normal kişilerden daha fazla oksidatif strese sahip olduğunu göstermiştir.

Li ve ark. nın GDM'li hasta grubunda oksidatif stres belirteçlerinin durumunu inceledikleri çalışmalarında 8-iso-prostaglandin F2 α (8-izo-PGF2 α), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), protein karbonil (PCO), glutatyon peroksidaz-3 (GPX-3) ve paraoksonaz-1 (PON1) düzeyleri incelenmiştir. GDM li grupta PCO, AOPP ve 8-izo-PGF2 α nın daha yüksek olduğu ve gestasyonel haftanın ilerlemesine bağlı olarak düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (163). GDM'li hastalarda PON1 seviyesinin azaldığı izlenmiştir. Bu sonuçlar GDM'de oksidasyon durumunun özellikle protein oksidasyonunun artmış olduğu bildirilmiştir.

Plazmada dolaşan tiyol gruplarının esas kaynağı olan albumin (143), aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olup düzeyinin ölçümü antioksidan durum hakkında bilgi verebilir. Gözcü tarafından postmenopozal kadınlarda yapılan tez çalışmasında albümin ile nativ tiyol ve total tiyol korelasyon analizinde pozitif yönlü korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandığı bildirilmiştir (120). Ancak bizim çalışmamızda albümin ile nativ tiyol (r:0.032,p:0.822) ve total tiyol (r:0.044,p:0.754) korelasyon analizinde pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

GDM patogenezinde oksidan/antioksidan dengesinin oksidasyon lehine değiştiğini ortaya koyan literatürde birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan

bazıları GDM’li hastalarda lipit oksidasyonunu öne çıkarırken bazılarıda protein oksidasyonundan bahsetmektedir. Biz ise bu çalışmamızda non-enzimatik antioksidan sistemin bir parçası olan tiyol dengesinin GDM’li hasta grubundaki durumunu inceledik. Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında, tiyol/disülfid homeostatik dengesinin, GDM'li hastalarda kontrol grubuna göre total ve nativ tiyol düzeylerinin azalmış olduğunu, disülfid oluşumunun ise göreceli olarak artmış olduğunu tespit etmiş olduk. Bu sonuç, tiyol düzeylerindeki azalmanın oksidan/antioksidan dengesinin hasta grubunda oksidanlar lehine bozulduğunu ve GDM gelişiminde patofizyolojik bir rol oynayabileceğini göstermektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda yeni geliştirilen bir yöntemle plazma tiyol / disülfid dengesi, parite ve gravida ile olan ilişkisi ve bu dengenin GDM patogenezindeki yerini araştırdık.

GDM hastalarında gravida ve parite ile disülfid, disülfid/nativ tiyol oranı, disülfid/toplam tiyol oranı arasında negatif bir korelasyon vardı. Aynı zamanda gravida ve parite sayıları ile nativ tiyol/total tiyol oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ulaşmış olduğumuz ana sonuçlardan biri GDM’li gebelerin serumlarında nativ tiyol ve total tiyol miktarlarının sağlıklı kontrol grubuna oranla önemli ölçüde azalmış olduğu idi. Aynı zamanda tiyol düzeyindeki bu azalma açlık PG ve OGTT 50 gr 1.saat değeri ters korelasyon göstermekteydi. Çok değişkenli regresyon analizleri düşük nativ tiyol ve düşük total tiyol düzeylerinin GDM için prediktör olduğunu göstermiştir.

Aynı zamanda ROC eğrisi analizleri, doğal tiyol ve nativ tiyol için belirlenen cutoff değerleri, yüksek sensitivitesi ile GDM tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Tiyol/disülfid homeostazının, GDM tanısını öngörebilmesi açısından yarar sağlayabileceğini ve bunun yanında tiyol düzeylerinin ölçümünün kolay, güvenli, hızlı ve ucuz bir yöntem olarak GDM taramasında kullanılabileceğini düşünmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR:

1. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;18(47):326-32.
2. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
3. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine*. 2000;17(3):171-80.
4. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S11-S24.
5. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes care*. 2008;31(5):899-904.
6. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
7. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
8. Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The Prevalence of Gestational Diabetes: A Population-Based Analysis of a Nationwide Screening Program. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(24):412-8.
9. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting D, Cho N. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):186-96.
10. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment–insulin resistance index in the first trimester. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(4):224-9.
11. Gürel C, Özgün M, Batukan C, Başbuğ M. Prevalence of gestational diabetes among pregnant women attending Erciyes University Medical Faculty. *Erciyes Medical Journal*. 2009;31(4):323-30.

12. Özdemir Ö, Sarı ME, Ertuğrul FA, Şakar VS, Özcanlı G, Atalay C. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014;24(1):24-9.
13. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güvendag-Güven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;106(3):246-9.
14. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *American journal of perinatology*. 1985;2(01):7-9.
15. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(1):86-92.
16. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007;30(Supplement 2):S251-S60.
17. Andreoli TE, Cecil RL, Carpenter CCJ, Griggs RC, Benjamin IJ, Mistik S. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 7 ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 676-700 p.
18. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(Supplement 2):S112-S9.
19. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2015;49(1):1.
20. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. Hanley and Belfus Medical Publishers; 2004.
21. Sheffield J, Casey B, Lucas M, Rezai K, McIntire D, Leveno K. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv*. 1999;6:6A.

22. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(2):247-53.
23. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Books. McGraw Hill Companies; 2003.
24. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*. 1993;132(2):879-87.
25. Handwerger S, Freemerk M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000;13(4):343-56.
26. Beck P, Daughaday WH. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *Journal of Clinical Investigation*. 1967;46(1):103.
27. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(6):1526-34.
28. McIntyre H, Zeck W, Russell A. Placental growth hormone, fetal growth and the IGF axis in normal and diabetic pregnancy. *Current diabetes reviews*. 2009;5(3):185-9.
29. Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005;8(3):255-63.
30. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.
31. Kern PA. Potential role of TNF α and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity. *The Journal of nutrition*. 1997;127(9):1917S-22S.

32. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):1930-5.
33. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(6):2120-4.
34. Cseh K, Baranyi É, Melczer Z, Kaszás E, Palik É, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes care*. 2004;27(1):274-5.
35. Catalano P, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006;49(7):1677-85.
36. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2003;285(3):E527-E33.
37. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;301(4):1045-50.
38. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature medicine*. 1997;3(9):1029-33.
39. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
40. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *The FASEB journal*. 2002;16(10):1163-76.

41. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen S-L, Andersson S, Koivisto V, et al. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism*. 2000;49(2):259-63.
42. Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H. Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;50(2):149-53.
43. Carr DB, Gabbe S. Gestational diabetes: detection, management, and implications. *Clinical Diabetes*. 1998;16(1):4.
44. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased Incidence of Gestational Diabetes in Women Receiving Prophylactic 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate for Prevention of Recurrent Preterm Delivery. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2277-80.
45. Moore TR, Catalano P. Diabetes in pregnancy. *Maternal-fetal medicine: principles and practice* 5th ed Philadelphia: Saunders. 2004:1023-61.
46. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
47. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes care*. 2011;34(Supplement 1):S11-S61.
48. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement 1):1- 93.
49. Practice CoO. Practice bulletin no. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122:406-16.
50. TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. 2017:s25-s32.
51. Wu E-L, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA pediatrics*. 2013;167(1):32-9.
52. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(1):65-74.
53. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational diabetes mellitus. *Clinical diabetes*. 2005;23(1):17-24.

54. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(2):505-8.
55. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *International journal of women's health*. 2010;2:339.
56. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 32, November 2001 (replaces Technical Bulletin Number 181, June 1993, and Committee Opinion Number 241, September 2000). Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(5 Pt 1):879.
57. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2010;39(8 Suppl 2):S189-99.
58. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14(1):23.
59. Rey E, Monier D, Lemonnier M-C. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes. *Clinical and investigative medicine*. 1996;19(6):406-15.
60. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(4):335-40.
61. Simmons D, Thompson C, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabetic medicine*. 2000;17(12):830-4.
62. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(3):898-903.

63. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1287-93.
64. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290-e6.
65. Owen J, Phelan T, Landon MB, Gabbe SG. Gestational diabetes survey. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(2):615-20.
66. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus Preprandial Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(19):1237-41.
67. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Annals of internal medicine*. 2013;159(2):123-9.
68. Association AD. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S114-S9.
69. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):224. e1-. e9.
70. Naeye RL. 882 The Outcome Of Diabetic Pregnancies, A Prospective Study. *Pediatric Research*. 1978;12(S4):510.
71. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, et al. Nutrition principles for the management off diabetes and related complications. *Diabetes care*. 1994;17(5):490-518.
72. Status IoMSoN, Pregnancy WGd, Intake IoMSoD, Pregnancy NSd. Nutrition during pregnancy: part I, weight gain: part II, nutrient supplements: Natl Academy Pr; 1990.

73. Franz MJ, Bantle J, Beebe C, Brunzell J, Chiasson J, Garg A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27:S36-46.
74. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(6):1753-8.
75. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
76. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):524-9.
77. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):2003-15.
78. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes care*. 2007;30(Supplement 2):S200-S5.
79. Jovanovic-Peterson L, Bevier W, Peterson CM. The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? *American journal of perinatology*. 1997;14(04):221-8.
80. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: where are we now? *Clinica Chimica Acta*. 2015;451:14-20.
81. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Garcia SD, Brøndsted L, Jovanović L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(10).
82. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4227-49.

83. Edson E, Bracco O, Vambergue A, Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocrine Practice*. 2010;16(6):1020-7.
84. Aydın Y, Berker D, Direktör N, Ustün İ, Tütüncü YA, Işık S, et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *diabetes research and clinical practice*. 2008;80(3):444-8.
85. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1):183-6.
86. Mathiesen ER. Insulin aspart in diabetic pregnancy: state of the art. 2008.
87. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(1):46-55.
88. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *Bmj*. 1999;319(7219):1223-7.
89. Diabetes P. ACOG technical bulletin. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1995;48:331-9.
90. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(19):1237-41.
91. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1256s-61s.
92. Malcolm J, Lawson M, Gaboury I, Lough G, Keely E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):565-70.
93. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(1):65-76.
94. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry*. 2013;59(9):1310-21.

95. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*. 2012;1(2):63.
96. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1).
97. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. *Sports medicine*. 2006;36(4):327-58.
98. Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *The American journal of pathology*. 1996;149(1):21.
99. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(6):985S-90S.
100. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;108(8):652-9.
101. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
102. Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection Against Oxidative Stress—Induced Insulin Resistance in Rat L6 Muscle Cells by Micromolar Concentrations of α -Lipoic Acid. *Diabetes*. 2001;50(2):404-10.
103. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562-9.
104. Matsuoka T-a, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(1):144.
105. Halliwell B, Gutteridge JM. [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*. 1990;186:1-85.
106. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.

107. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables–the millennium’s health. *International journal of food science & technology*. 2001;36(7):703-25.
108. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
109. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*. 1999;31(4):261-72.
110. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
111. Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*. 2004;13:120-13.
112. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
113. Özkan A, Radikalleri FKSO. Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004;14:52-60.
114. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*. 2001;306(1):1-17.
115. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya. 1995;1.
116. Devasagayam T, Boloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 2003;40(5):300-8.
117. Devasagayam T, Tilak J, Boloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*. 2004;52(10):794-804.
118. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh A. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 2010;1(3):185-92.
119. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(11):5756-63.

120. Gözcü H. Postmenopoz Kadınlarda Tiyol Disülfid Dengesi. Erzurum: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2017.
121. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Annual review of biochemistry. 2004;73(1):39-85.
122. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. The FASEB Journal. 2003;17(10):1195-214.
123. Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2000;32(3):283-92.
124. De Martinis BS, BIANCHI MDLP. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. Pharmacological research. 2002;46(2):129-31.
125. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. Chemico-biological interactions. 2005;152(2):107-17.
126. Scandalios JG. The rise of ROS. Trends in biochemical sciences. 2002;27(9):483-6.
127. Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. General Pharmacology: The Vascular System. 2000;35(1):17-20.
128. Makarov V, Makarova M, Selezneva A. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Voprosy pitaniia. 2005;74(1):10-3.
129. Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2009;674(1):137-47.
130. MatÉs JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. Clinical biochemistry. 1999;32(8):595-603.

131. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. 2009.
132. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy: ACS Publications; 2011. p. 1-37.
133. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. The American journal of clinical nutrition. 1991;53(1):194S-200S.
134. Larson RA. The antioxidants of higher plants. Phytochemistry. 1988;27(4):969-78.
135. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2016;1(1):65-76.
136. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. FEBS letters. 2008;582(13):1783-7.
137. Derviş E. Oral antioksidanlar. Dermatoz. 2011;2(1):263-7.
138. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clinical science. 1993;84(4):407-12.
139. Wayner D, Burton G, Ingold K, Barclay L, Locke S. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1987;924(3):408-19.
140. Romay C, Pascual C, Lissi E. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 1996;29(2):175-83.
141. Quiles JL, Huertas JR, Mañas M, Battino M, Ochoa JJ, Mataix J. Plasma antioxidants are strongly affected by iron-induced lipid peroxidation in rats subjected to physical exercise and different dietary fats. Biofactors. 1998;8(1, 2):119-27.
142. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(2):653s-69s.

143. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;65:244-53.
144. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(37):26489-96.
145. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
146. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(5):551-64.
147. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-62.
148. Dirican A. Evaluation of the diagnostic test's performance and their comparisons. *Cerrahpaşa J Med*. 2001;32(1):25-30.
149. Altan N, Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative stress. *Tr Biokim Derg*. 2006;31(2):51-6.
150. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Haematologia*. 2000;30(2):91-6.
151. Pitkänen OM, Martin JM, Hallman M, Åkerblom HK, Sariola H, Andersson SM. Free radical activity during development of insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Life sciences*. 1992;50(5):335-9.
152. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise–. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):653S-69S.
153. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*. 2010;15(12):8890-903.
154. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH-d, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(12):3061-100.
155. Ozler S, Oztas E, Çağlar T, Uygur D, Ergin M, Erel O, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24–28 weeks of pregnancy in gestational diabetes2016. 1-19 p.

156. Chen X, Scholl TO. Oxidative stress: changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2005;5(4):282-8.
157. Idonije OB, Festus O, Okhiai O, Akpamu U. A Comparative Study of the Status of Oxidative Stress in Pregnant Nigerian Women 2011. 28-36 p.
158. Ziolkiewicz A, Sancilio A, Galbarczyk A, Klimek M, Jasienska G, Bribiescas RG. Evidence for the cost of reproduction in humans: High lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women. *PloS one*. 2016;11(1):e0145753.
159. Mutlu B, Bas AY, Aksoy N, Taskin A. The effect of maternal number of births on oxidative and antioxidative systems in cord blood. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(6):802-5.
160. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2015;6(3):456.
161. Duman BS, uuml, sleyici, Ouml, zt, uuml, et al. Thiols, Malonaldehyde and Total Antioxidant Status in the Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2003;201(3):147-55.
162. Pan H-z, Zhang L, Guo M-y, Sui H, Li H, Wu W-h, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta diabetologica*. 2010;47(1):71-6.
163. Li H, Yin Q, Li N, Ouyang Z, Zhong M. Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester. *Obstetrics and Gynecology International*. 2016;2016:3865454.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı : Faruk YILDIZ
Doğum yeri ve tarihi : Kayseri, 1983
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Yaptı
İletişim adresi ve telefonu : dr.farukyildiz@yahoo.com
Yabancı dili : İngilizce

Eğitimi:

2013 – ... Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.
2000 – 2007 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu

Mesleki Deneyimi:

2013 – Halen Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Araştırma Görevlisi
2008 – 2012 Erzurum Köprüköy Yağan ASM
2007 – 2008 Erzurum Köprüköy İlçe Devlet Hastanesi

