

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUM NESFATİN-1 DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fethi KARAKAYA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

ELAZIĞ
2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, danışman hocam Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Bilgin GÜRATES, Doç.Dr. Hüsnü ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. H.Banu AYGÜN'e, Yrd. Doç. Dr. S. Burçin KAVAK'a, Yrd. Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN'a ,

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim Üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin yeni uzmanları Dr. Şerif KAVVASOĞLU, Dr. Mehmet SATICI, Dr. Yakup BAYKUŞ, Dr. Metin KAYA'ya, hemşire, ebe, klinik personeli arkadaşlarıma,

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen eşim Dr. Esra, oğlum Çınar ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1961 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelikte ortaya çıkan glukoz toleransının bozulmasıdır. GDM'lu kadınlarda hayatın ileri dönemlerinde de glukoz intoleransı gelişme riski yüksektir. Yapılan taramalar hem gebelik döneminde hem de gebelik sonrası döneme ışık tutmaktadır.

Bu çalışma da, son zamanlarda keşfedilen, glukoz metabolizması, obezite, insülin rezistansı ve iştah kontrolünde rolü olduğu düşünülen bir hormon olan nesfatin-1'in GDM'li gebeler ile sağlıklı gebelerde, gebelik ve postpartum dönemdeki serum seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece GDM ile nesfatin-1 arasındaki olası ilişkilerin saptanması ve bu hormonun GDM patofizyolojisindeki olası potansiyel rollerinin açıklığa kavuşturulması hedeflenmiştir.

Çalışmaya yaş ortalaması 30, 25 ± 5 olan 20 GDM'li gebe ve yaş ortalaması 27.80 ± 5 , 34 olan 20 sağlıklı gebe dahil edildi. Bu olguların tümüne 24-28. gebelik haftalarında glukoz tolerans testleri yapıldı. Yine olguların tümünden 24-28. gebelik haftalarında ve postpartum 24. saatten sonra açlık venöz kan örnekleri alındı. Hormonlar ELİSA yöntemi ile analiz edildi.

Bu çalışmada, gebelik döneminde, hem GDM grubunda, hem de kontrol grubunda nesfatin-1 düzeyinin, postpartum döneme göre düşük olduğu izlendi. Ancak GDM'li grupta sağlıklı gebelere göre serum nesfatin-1 düzeyi ($p<0.010$) istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Postpartum dönemde ise nesfatin-1'in GDM'li grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta arttığı izlendi. Postpartum dönemde GDM grubu ile kontrol grubu arasındaki değerler arasında ise istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.239$).

Sonuç olarak, GDM grubunda daha anlamlı olmak üzere gebelikte Nesfatin-1 düzeylerinin postpartum döneme göre daha düşük bulunması bu hormonun GDM patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Nesfatin-1

ABSTRACT

SERUM NESFATIN-1 LEVELS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Gestational diabetes mellitus (GDM) is impaired glucose tolerance discovered during pregnancy. In women who had GDM are at risk of impaired glucose tolerance during their later life. Therefore screening tests are valuable both for pregnancy and for postpartum periods.

The aim of the present study was to assess the serum levels of Nesfatin-1, a recently discovered hormone having a role in glucose metabolism, obesity, insulin resistance and appetite control in pregnant women with GDM and healthy controls and also during postpartum period, thereby, the association between Nesfatin-1 levels and GDM will be revealed and the potential role of Nesfatin-1 in the pathophysiology of GDM.

Nesfatin-1 levels during pregnancy, both in women with GDM and healthy controls, were found to be lower than those found during postpartum period. This study included 20 pregnant women with GDM having a mean age of 30, 25 ± 25 and as a control group of 20 healthy pregnant women with a mean age of 27.80 ± 5 , 34. Glucose tolerance test was performed in all women between 24-28 gestational weeks. Fasting venous blood samples were obtained from all the women both during the 24-28 gestational weeks and at 24 hours during the postpartum period. Hormones were analysed with ELISA technique. Furthermore, serum Nesfatin-1 levels were found to be significantly lower in women with GDM compared to those in healthy pregnant (p<0.01). In the postpartum period, Nesfatin-1 levels were observed to be increased in both women with GDM and healthy controls, being more in women with GDM. However, postpartum Nesfatin-1 levels between women with GDM and healthy controls were found to be statistically similar (p=0.239).

Nesfatin-1 levels were found to be lower during pregnancy compared to postpartum period. It was significantly lower in GDM group which suggest that nesfatin-1 may play a role.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, Nesfatin-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabetes Mellitus	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Sınıflama	4
1.1.3. DM Tipleri	6
1.1.3.1. Tip 1 DM	6
1.1.3.2. Tip II DM	7
1.1.3.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	8
1.1.3.3. Gestasyonel DM	9
1.1.3.3.1 Tarihçe	9
1.1.3.3.2. Tanım	9
1.1.3.3.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi	10
1.1.3.3.4. Gestasyonel DM’de Tarama	13
1.1.3.3.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı	16
1.1.3.3.6. Diyabetes Mellitusta Obstetrik ve Perinatal Problemler	19
1.2. Nesfatin	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	23
2.2. Çalışma Dışında Tutulan Hastalar	24
2.3. Kan Örneklerinin Toplanması	24
2.4. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	24

2.5. İstatistiksel Değerlendirme	25
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2.	Diyabetik gebelikte White sınıflandırması	5
Tablo 3.	Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması	6
Tablo 4.	Tip I DM ve Tip II DM ayırıcı özellikleri	7
Tablo 5.	Diyabetes mellitus tanı kriterleri	8
Tablo 6.	Gebelikte karbonhidrat metabolizması	12
Tablo 7.	Gebelikte karbonhidrat metabolizması	12
Tablo 8.	Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama	14
Tablo 9.	50 gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı	16
Tablo 10.	O’Sullivan ve Mahan’ın OGTT kriterleri	17
Tablo 11.	Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler	17
Tablo 12.	Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri	18
Tablo 13.	Diyabetik Gebelerde Perinatal Morbidite Oranları	20
Tablo 14.	Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri	26
Tablo 15.	Çalışma ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri	26
Tablo 16.	Çalışma ve Kontrol grubunun diğer biyokimyasal özellikleri	27
Tablo 17.	Grup 1 ve Grup2’de gebelik dönemindeki nesfatin-1 düzeyleri	27
Tablo 18.	Grup1 ve Grup2’de postpartum dönemde nesfatin-1 düzeyleri	27
Tablo 19.	Grup1’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki nesfatin-1 seviyeleri	28
Tablo 20.	Grup 2’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki nesfatin-1 seviyeleri	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NUCB2'nin Nöronal Yolunun Olası Şeması

22

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	: American Diabetes Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ARH	: Arcuat Nükleus
BUN	: Kan Üre Azotu
DM	: Diyabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu
GLUT 1	: Glukoz Transporter 1
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HCS	: Human Koryonik Somatomamotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigenes
HPL	: Human Plasental Laktojen
IGF-II	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NUCB2	: Nucleobondin
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
Pro IGF II	: Proinsülin Benzeri Büyüme Faktörü II
SAT	: Son Adet Tarihi
sT4	: Serbest Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelikte başlayan, insülin kullanıp kullanılmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmeyeceğinden bağımsız çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı olarak tariflenir (1). Gestasyonel diyabetes mellitus gebeliklerin yaklaşık % 7'sinde saptanırken bu oran topluma ve uygulanan teste göre değişiklik gösterebilir (2).

Diyabetik gebelerde anne ve bebek açısından birtakım riskler mevcuttur. Anne açısından taşıdığı riskler; hipoglisemi, hiperglisemi atakları, enfeksiyonlara meyil, polihidramnios, gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış, fetal makrozomi ve prezentasyon anomalilerine bağlı preterm doğum ve sezaryen ile doğum oranında artış olarak özetlenebilir. Bebek açısından içerdiği riskler ise; makrozomi, polisitemi, hiperviskozite, hiperbilirübinemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, respiratuvar distres sendromu gibi neonatal morbiditeler, ani bebek ölümü, preterm doğum, operatif doğum, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması gibi doğum travmaları şeklinde özetlenebilir.

Gestasyonel diyabetes mellituslu olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da uzun dönem takiplerde GDM'li kadınların kendilerinde ve çocuklarında DM gelişme riskinin artışıdır. Uzun yıllar takipler ile yapılan araştırmalar, GDM geçirmiş kadınlarda ileriki yaşamlarında Tip 2 DM gelişme riskinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir (3). Gestasyonel DM'li olgularda doğumdan sonraki 10 yıl içerisinde Tip 2 diyabet gelişme riski % 35-60'dır (4). Benzer şekilde GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite ve DM açısından risk altında olduğu bildirilmiştir (5). Gestasyonel DM öyküsü olan kadınlar ve onların çocuklarında uygun takip ve yaşam tarzı değişiklikleriyle Tip 2 DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenilmektedir (6).

Gestasyonel diyabetes mellitusta meydana gelen komplikasyonların gelişiminden glisemik kontrolün iyi sağlanamamış olması sorumlu tutulmaktadır. Anne ve fetusa ait komplikasyonları azaltmak için GDM'nin tanısının koyularak izlenmesi gereklidir. Gebe diyabetiklerde amaç kan şekeri profilini optimumda tutmak ve böylece gebe kadınlarda kötü perinatal sonuçları minimuma indirmektir. Bu hastalığın tanısını ve tedavisini atlamak gebelikte gereksiz bir morbidite ve mortalite artışına neden olur. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile

koreledir (7). İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır (8, 9).

Maternal ve fetal morbidite ile GDM arasında belirgin klinik ilişki olmasına rağmen dünyada kabul görmüş bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır (10). Başlangıçta tüm gebelerin diyabet taramasından geçirilmesi düşünülmüşken, daha sonra risk grubuna girenlerin taranması ya da risk grubuna giren hastalarda tarama testi yapılmadan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnızca risk gruplarının taranması ile GDM olgularının sadece % 50'si saptanabilmektedir (11). Günümüzde 50 gr ve 100 gr oral glukoz kullanılarak yapılan iki aşamalı test kullanılmaktadır (2, 12). İkinci ve 3. Uluslar arası GDM Çalıştayı'nda tüm kadınların taranması önerilmiş, 1997 yılında yapılan 4. Uluslar arası Çalıştay'ı takiben, gebeliklerinde karbonhidrat intoleransı ve sonrasında diyabet gelişme riski yüksek olan kadınların taranması önerilmiştir. ACOG ise universal taramanın daha duyarlı olacağı yönünde görüş bildirmiştir (12).

Gestasyonel diyabetes mellitusun fizyopatolojisinde; gebelikte seviyeleri artan human plasental laktojen (HPL), kortizol, progesteron ve prolaktin gibi hormonlar, insülin rezistansına yol açarak ve insülin duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozarak etki gösterirler ve bunlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu ana hormonlardır. Gebelikteki bu insülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (1). Bununla birlikte tüm gebelerde gestasyonel diyabet oluşmaması fizyopatolojide farklı mekanizmaların veya moleküllerin rol oynadığını düşündürmektedir. Bunlardan birinin de son zamanlarda keşfedilen bir molekül olan nesfatin-1 olabileceğini düşünmekteyiz.

Nesfatin-1 yeni tanımlanmış prekürsör molekülü NUCB2 (nukleobindin2) olan 82 aminoasitli bir proteindir. 82 aminoasitli NUCB2, peptid derivesi olup prohormon konvertaz ile Nesfatin 1'e dönüşür. Hipotalamik paraventriküler nükleusdan NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (13).

Su ve ark. (13) yaptığı çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu

antihyperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkisiyle oluştuğu tespit edilmiştir.

Li ve ark. (14)'nin yapmış olduğu bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri Tip 1 DM, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; Tip 1 DM'da kontrol grubuna göre yüksek, Tip 2 DM'da, Tip 1 DM ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Açlık plazma nesfatin seviyelerinin diabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin-1'in başta Tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada kontrol grubu olan sağlıklı hastalarda ortalama yaşı 47.3 olan grupta serum nesfatin-1 düzeyi 1.48 ± 0.16 ng/ml iken, ortalama yaşı 19.4 olan grupta nesfatin-1 düzeyi 0.84 ± 0.14 ng/ml olarak bulunmuştur. Hasta gruplarında ise Tip I DM'lu grupta nesfatin-1 düzeyi 2.40 ± 0.35 ng/ml, Tip II DM'lu grupta ise 1.02 ± 0.12 ng/ml olarak tespit edilmiştir (14).

Nesfatin-1'in glukoz metabolizması, insülin rezistansı, obesite, PCOS (Polikistik Over Sendromu) gelişim mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşüncesinden yola çıkarak literatürde ilk olma özelliğine sahip bir çalışma yapmayı planladık. Çalışmamızda hem GDM'li hasta grubunda hem de kontrol gebe grubunda nesfatin-1'in gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeylerinin tespit edilmesi ve GDM patofizyolojisindeki olası etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır (2). Hastalık tam olarak yerleştiği zaman açık hiperglisemisi tabloya hakim olur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glukoz tahammülsüzlüğün saptanması ile ortaya konabilir. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur (15).

1.1.2. Sınıflama

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı durum bildirisini ile diyabetes mellitusu etyolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflamaktadır (15).

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (15).

I- Tip 1 Diyabet
a. İmmün mekanizmaya bağlı diyabet
b. İdiopatik
II- Tip 2 Diyabet
a. Non obez
b. Obez
III- Diğer Spesifik tipler
a. β -hücre genetik defektleri
b. İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler
c. Eksokrin pankreasın hastalıkları
d. Endokrinopatiler
e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diyabet
f. Enfeksiyonlar
g. İmmün Mekanizmaya Bağlı Nadir Formlar
h. Diyabetle ilişki olabilen genetik sendromlar
IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus
V. Bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek açlık glukozu

Herhangi bir tipteki diyabetes mellituslu hasta hastalığın bir döneminde insülin gereksinimi duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez.

Diyabetes mellitus tanısı sıklıkla, anamnezde polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı öyküsü ve kan glukoz düzeylerinin yüksek bulunmasıyla konulmaktadır. Klasik semptomların varlığında, tesadüfi ölçülen kan glukoz seviyesinin (venöz plazmada) 200 mg/dL'nin üzerinde saptanması veya açlık kan glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması DM tanısı koydurur. Klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konulamadığı hallerde, metabolik bozukluk, glukoz yükleme testleriyle saptanır. Bu amaçla 75 gr glukoz ile yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'inde, açlık kan glukozu 140 mg/dL'nin üstünde ise, 2. saat veya başka bir saatteki ölçüm değerinin 200 mg/dL'nin üstünde olmasıyla DM tanısı koyulur (16).

Gebelikte DM'un sınıflandırılması, 1949 yılında White tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde temel olarak metabolik, obstetrik ve diğer risk faktörlerinin prognozla ilişkisi ortaya konulmuştur. Buna göre hastalar en iyi prognozdan (A), en kötü prognoza (F) doğru sınıflandırılmaktadır. İlerleyen yıllarda bu sınıflandırmaya renal transplantasyon ve iskemik kalp hastalığı da katılmıştır. Sınıf A diyabetikler, sadece kimyasal diyabeti olan yani, OGTT'si bozuk ama açlık ve postprandial plazma glukoz değerleri normal/normale yakın olan hastalardır. Bu hastalarda hiperglisemi, esas olarak diyet ile regüle edilir fakat insülin ile tedavi edilen Class A diyabetiklerin sayısı arttıkça, bazı araştırmacılar bu sınıflandırmanın da bir alt sınıflandırmasını yapmışlardır. Açlık kan şekeri 105 mg/ dl ve üzerinde olanlar A2 sınıfındadır (16).

Diyabetik gebelikte White sınıflandırması tablo 2'de sunulmuştur (16).

Tablo 2. Diyabetik gebelikte White sınıflandırması (16).

Sınıf	Tanım
A	Gestasyonel DM, anormal glukoz tolerans testi. Asemptomatiktir, yalnız diyet normoglisemiyi sağlayabilir. Açlık plazma glukozu Postprandial plazma glukozu
A1	<105mg/dL ve <120mg/dL
A2	>105mg/dL ve/veya >120mg/dL
B	Erişkinlikte başlayan (>20 yas) ve kısa süreli (10 yıldan kısa) hastalık
C	Erken başlayan (10-19 yas) ve uzun süreli (10- 19 yıl) hastalık
D	10 yas altında başlayan ve çok uzun süreli (20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (retinopati)
F	Renal hastalık
R	Proliferatif retinopati
RF	Renal hastalık ve retinopati
H	Atherosklerotik kalp hastalığı
T	Renal transplantasyondan sonraki gebelik

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve NDDG (Ulusal Diyabet Veri Grubu) tarafından yapılan sınıflama ise daha çok etyolojiye dayalıdır (17). Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması (17).

Pregestasyonel DM
Tip I DM
TipII DM
Sekonder DM
Gestasyonel DM
Gebelikte bozulmuş glukoz toleransı
Önceden tanı almamış, gebelik öncesi var olan diyabet
Önceden tanı almamış, gebelik öncesinde var olan bozulmuş glukoz toleransı

1.1.3. DM Tipleri

1.1.3.1. Tip 1 DM

Pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyeti, insülinin ciddi ve mutlak kaybına neden olmaktadır. Tip 1 DM'nin etiolojisinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal geçişin % 40–45 arasında olduğu saptanmıştır. Hastalığı hazırlayan diğer faktörler arasında HLA (human leucocyte antigenes) antijenleri önemli yer tutar. Özellikle 6. kromozomun kısa kolunda B ve D fokusunda gelişen genlerin kodlandığı B8–15 ve DR3-DR4 antijenlerinin varlığı, Tip 1 DM oluşumu hazırlayan en önemli kalıtsal nedendir. Ayrıca bu tip diyabette otoimmünite ve buna bağlı antikorların varlığı da diyabetin ortaya çıkmasında etken faktörlerdir. Otoimmün tipte (tip I A) pankreas P hücresinin adacık hücresi antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları, insülin antikorları, tirozinfosfataz, karboksipeptidaz H antikorları gibi çeşitli komponentlerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Yeni tanı konmuş tip I diyabetli hastalarda % 85 vakada kanda adacık hücre antijen ve antikorlarının dolaştığı tespit edilmiştir. Virütik enfeksiyonlar pankreas Langerhans adacıklarında "insülitis" oluşturan ve organizmada immun reaksiyonun oluşturacak tetiğin çekilmesine neden olan faktörler içinde en önemli yeri tutar. Tip I DM her yasta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketozis, bu tip hastalarda sık görülmektedir. Hastaların %15'inde familyal adacık hücresi antikorları saptanmaktadır (18).

Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyreder ve insülinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir (19-21). Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı % 0.1-0.4 arasında değişmektedir.

1.1.3.2. Tip II DM

Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini bu grup oluşturur. Bozuk insülin salınımı ve end organ duyarsızlığı ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Hastaların çoğu obezdir (%80) ve obesiteye bağlı periferik insülin direncinin beta hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. İnsülin direnci oluşmasında dokularda, bilhassa adale dokusunda insülin reseptör ve postreseptör bozukluğun mevcudutiyeti ile glukoz taşıyıcılarının bozukluğu söz konusudur (22).

Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Kalıtsal geçiş %80-90 oranındadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok nonketotik hiperosmolar koma görülür. Oral anti diyabetiklerin teratojenik etkilerinin olmasının yanı sıra fetal hiperinsülinemi ve neonatal hipoglisemiye yol açtıkları için gebelikte kullanımları sakıncalıdır. Tablo 4'te tip1 DM ve tip 2 DM bazı özellikleri karşılaştırılmıştır (22).

Tablo 4. Tip I DM ve Tip II DM ayırıcı özellikleri (22).

Klinik özellikler	Tip I DM	Tip II DM
Başlangıçta şişmanlık	Sık değil	Sık
Metabolik ketoasidoz	Ketoza eğilimli	Ketozis ender
Başlangıç yaşı	Genellikle genç (<30 yaş)	Daha yaşlı (>30 yaş)
İnsülin düzeyleri	Düşük/yok	Değişken
Semptomların başlaması	Akut/subakut	Genellikle yavaş
Adacıklara karşı antikor	Başlangıçta var	Yok
Tedavi	Yaşam boyu insülin	Diyet veya oral hipoglisemikler yeterli ancak İnsülin gerekebilir
Aile öyküsü	Sık değil,	Sık, prevalans artmış
Genetik lokus	6. kromozom	11. kromozom
HLA ile ilişki	Var	Yok
Diğer otoimmün hastalıklarla ilişki	Var	Yok
Akut komplikasyonlar	Ketoasidoz	Hiperosmolar koma

1.1.3.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Ulusal Diyabet Veri Grubu ve WHO tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde ADA'nın 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır (23).

Amerikan diyabet derneği diyabetes mellitus tanı kriterleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 5. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (23).

-
1. Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları ile beraber son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11.1 mmol/L) veya üstü ise
 2. Açlık kan şekeri 126 mg/dl (7.0 mmol/l) üstü ise
 3. 75 gr-OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değeri 200 mg/dl (11.1mmol/L) veya üstü ise
-

Bu kriterlerden herhangi biri pozitif saptandığında takip eden ayrı bir gün testlerden herhangi biri tekrar yapılarak tanı kesinleştirilmelidir.

Epidemiolojik çalışmalarda, diyabetes mellitus insidansı ve prevalansı açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üstünde olmasına dayandırılır. Bu öneri çalışmaların standardize edilmesi için yapılmıştır. Ayrıca OGTT yapılması daha güç ve pahalı, aynı zamanda vakit aldığı için gebelik dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır (22).

Yakın zamanlarda diyabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan, ancak normal gruba da dahil edilemeyen bir ara grup olduğu fark edilmiştir. Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılan bu gruptaki kişilerin gelecekte diyabet geliştirme riski göreceli olarak yüksektir. Bunlar günlük hayatlarında genellikle normal glukoz ve glikolize hemoglobin seviyelerine sahiptirler. Amerikan Diyabet Derneği, açlık kan şekeri ve OGTT değerlerine göre şu kategorileri bildirmiştir (22).

AKŞ < 100 mg/dl: Normal açlık glukozu

AKŞ >100 mg/dl ve <126 mg/dl: Bozulmuş açlık glisemisi

AKŞ > 126 mg/dl: DM tanısı (ancak tanı Tablo 5'deki yöntemlerle teyid edilmelidir.)

75 g OGTT'de ;

2. saat plazma glukozu < 140 mg/dl: Normal glukoz toleransı

2. saat plazma glukozu > 140 mg/dl ve < 200 mg/dl: Bozulmuş glukoz toleransı

2. saat plazma glukozu > 200mg/dl: DM tanısı (ancak tanı tablo 5'teki yöntemlerle teyid edilmelidir.) (22).

1.1.3.3. Gestasyonel DM

1.1.3.3.1 Tarihçe

Yüzyılın başında, diyabetik kadınlarda infertilite önemli bir sorundu ve gebe kalabilen az sayıda kadın için de prognoz kötü seyirliydi. Anne ölümü gerçek bir tehdit olup perinatal sağkalım sadece % 40'tı. 1922 yılında insülin'in bulunmasıyla fertilité oranları düzelmiş ve zamanla maternal mortalite azalmıştır. Ancak bu süreçte perinatal sağkalımda belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Perinatal mortaliteyi azaltmak için, obstetrisyenler doğumun zamanlaması ve şekli üzerinde yoğunlaşmışlardır (10). Böylece 1930'lerden itibaren fetal makrozomi ve intrapartum ölüm ilişkisinin anlaşılması sezaryen doğum sıklığının artmasına yol açmıştır. Fakat açıklanamayan geç antepartum ölümler ve prematürite ile sonuçlanan erken doğumlar problem olmaya devam etmiş olup 1949'da maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi esasına dayalı olan White sınıflamasının geliştirilmesi, doğumun zamanlaması konusunda faydalı veriler sunduğundan, perinatal mortalitenin azalmasına yardımcı olmuştur. Bu tedavi kriterleri sağkalımı 1950'lerde yaklaşık %85 oranında düzeltmiştir. Takip eden yıllardan günümüze kadar, diyabetik kadınlar ve yenidoğanların tedavisi ile ilgili geliştirilen yenilikler, malformasyonlar haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur (16).

1.1.3.3.2. Tanım

Gestasyonel DM, ilk kez gebelikte başlayan ve ilk kez gebelik sırasında fark edilen diyabettir ve gebelik sonrası devam edip etmemesi ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmamasından bağımsız glukoz intoleransıdır. Glukoz intoleransı tip 1 ve tip 2 DM'ye göre daha hafif seyreder. Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Diyabet ile komplike olmuş gebeliklerin ortalama %90'ı gestasyonel diyabettir.

Pregestasyonel diyabetin de % 8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşturur (24).

Gestasyonel DM, gebeliklerin yaklaşık % 7'sini komplike ederken, bu oran popülasyona ve yapılan teste göre %1-14 arasındadeğişebilir (2). Gestasyonel DM prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterir. Siyah ırk, İspanyol, yerli Amerikan, Asya toplumlarında prevalans, beyaz kadınlara oranla daha yüksektir. Ayrıca prevalans test metodu ve tanı kriterlerine göre de farklılık gösterir.

Gestasyonel DM sadece gebelik sonuçları açısından değil anne ve çocuğunun geleceği açısından da önemlidir. Her ne kadar olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da bu kadınların en azından yarısında gelecekte diyabet (özellikle tip 2 DM) gelişecektir. Gestasyonel DM'li hastaların %3-20'sinde diyabet kalıcı olabilir. Son 30 yılda yapılmış çalışmalara bakıldığında, GDM sonrası diyabet gelişme oranları arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar (% 34–87, 5) bildirilmektedir (25).

Gestasyonel DM'li anne bebeği, erken yaşlarda obesite gelişimi, bozulmuş glukoz intoleransı ve diyabet riski altındadır (26). Gestasyonel DM'lilerin çocuklarında diyabet/prediyalet gelişme riski neredeyse 8 kat daha fazladır. İntrauterin hipergliseminin çocuklarda diyabet için artmış risk faktörü olduğu ve erken yaşlarda başlayan diyabet/prediyalet için birkaç kat artmış risk faktörü olduğu görüşü literatürde hakim görüştür. Tüm bunlardan dolayı GDM'nin tanısı konulmalı ve gebelikten sonra da anne ve çocuğun takipleri yapılmalıdır (25).

1.1.3.3.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. İlk trimesterde depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk trimesterde anneden fetusa doğru olan sürekli glukoz geçişi nedeniyle (periferik kullanımının artması) annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan kadından yaklaşık 15 mg/dL daha düşüktür. Bu nedenle ilk trimesterde sıklıkla hipoglisemi görülür. Aminoasit düzeylerinde de benzer bir düşüş izlenmektedir. Postprandiyal glukoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik rezistansın artmasıdır (27).

İlk trimester glikoneogenezin arttığı evre olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Estrojen ve progesteron pankreasta beta hücre hiperplazisi yaparak insülin üretimi ve salgılanmasını artırır. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipogenezi arttıran, lipolizi frenleyen bir olaydır. Normal gebelerde glukagon düzeyi baskılanmıştır (27).

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL (human plasental laktojen), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Human plasental laktojen güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10. haftasında başlayan HPL artışı gebeliğin 20. haftasında 300 kata ulaşır. Human plasental laktojen lipolizi stimule ederek serbest yağ asitlerini, bunlarda periferde insülin direncini arttırır (27).

İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (28).

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (29). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein), lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (30).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile maksimum bir saturasyona ulaşmaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Transporttan sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi vardır. Bu ailenin en önemli üyesi sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda saptanan Glukoz Transporter 1 (GLUT 1)'dir. Bazal membranlardaki GLUT1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (31, 32). Büyük bir polipeptid olan insülin fetusa taşınmamaktadır.

Plasenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların modülasyonunda rol almaktadır. Human koryonik somatomamotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen major polipeptittir. Gebelik sırasında HCS maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. Human koryonik somatomamotropin, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi uyarmaktadır (33).

Gestasyonel hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilişkileri Tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir. Gebeliğin ileri devrelerinde karaciğerin glikojen depolanması azalır, mobilizasyonu artar. Maternal açlık, ketoasidoza neden olur. Keton cisimleri plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusu etkiler. Maternal hiperglisemi fetus pankreasını stimule ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur (33, 34).

Tablo 6. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar) (34).

Hormonal değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
Östrojen ↑	Doku glikojen depolanma ↑	Artan seks hormonlar ve
Progesteron ↑	Periferik glukoz kullanımı ↑	hiperinsülinemiye bağlı
İnsülin sekresyonu ↑	Açlık plazma glukozu ↓	anabolik etki

Tablo 7. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. hafta sonrası)

Hormonal değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
HPL ↑	Diyabetojenik glukoz toleransında ↓	Fetusa glukoz ve aminoasit
Prolaktin ↑	İnsülin rezistansı ↑	sağlamak amacı ile hızlı
Bağlı ve serbest kortizol ↑	Hepatik glikojen depolanması ↓	acıma ve kolaylaşmış
	Hepatik glukoz üretimi ↑	katabolizma

Gestasyonel DM’nin gebelik haftası ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik ve hormonal etkileri düşündürmektedir.

Normal bir gebe kadında gebelik, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci ile karakterizedir. Yemekleri takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa

da (30-35 mg/100ml), postprandial insülin yanıtlarında gebelik dışı döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur.

Gebelikte insülin direncinin gelişimi oldukça karışıktır. Aşağıdaki beş nedenden dolayı gebelik diyabete yatkın bir durumdur. (34).

1. Gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonu değişmiştir.
2. Glukojen/insülin oranı değişmiştir.
3. Plasental hormonların aktiviteleri (HPL, PRL, HCS, insülinaz) insülin direncini arttırır ve bu etki gebelik yaşı büyüdükçe artar.
4. Periferik dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
5. Proinsülin salgısı artmıştır.

Gestasyonel diyabetli hastalarda % 90 oranında gebelik öncesinde de varolan bir insülin reseptör eksikliği veya karın bölgesine lokalize kilo alımı vardır. %10'unda ise insülin eksikliği mevcuttur ki daha sonra bu hastalarda insülin bağımlı diyabet gelişir. Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi tip 2 diyabetle benzerdir. HPL insülin reseptörlerini bloke eder ve bu etki gebelik ilerledikçe artar. Glukoz metabolizmasını dengede tutmak amacıyla insülin salınımı artar, glukoz seviyeleri yüksek olmasına rağmen hasta açlık hisseder. İştahın artması kilo alımını hızlandırır. İnsülin salınımının artmasıyla insülin reseptörleri azalır, kısır bir döngü oluşur. (34, 35)

1.1.3.3.4. Gestasyonel DM'de Tarama

Gestasyonel DM terimi, gebelik sırasında geçiçi olarak bozulmuş glukoz toleransının yanısıra, gebelikten önce var olan fakat tanı almamış aşikar DM ve glukoz intoleransını da kapsayabilir. Kan şekeri yüksekliği 24. gebelik haftasından önce saptanan GDM'li gebeliklerin sonuçları aşikar diyabetli gebeliklerin sonuçlarına benzemektedir. Dolayısıyla erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı alanlardan daha çok risk altındadır (33).

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Tarama testi bir toplumda yüksek riskli grubu belirlemeye yarar. Tanı testinden farkı basit ve kolay biçimde sadece yüksek riskli grubu tespit etmeyi sağlamasıdır. Bir tarama testi ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli ve kişiyi rahatsız etmemelidir. Geçerli, güvenli, tekrarlanabilir olmalıdır. Sensitivitesi yüksek olmalı ancak

spesifitesi tanı testi kadar yüksek olmamalıdır. Gestasyonel DM için en erken, en basit tarama testi anamnez almaktır (35).

Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısal 3 saatlik 100 gr OGTT'ye yönlendiriliyordu (34). Sadece hikayeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35).

Gestasyonel DM üzerine en son yapılan "Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması" nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu bildirilmiştir. Tablo 8'de bu risk grupları ve tarama için öneriler görülmektedir (36).

Tablo 8. Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama* (36).

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Serum veya plazma glukoz taraması için öneriler
Yüksek risk (aşağıdakilerden biri veya fazlası) Belirgin obezite (BMI > 27 kg/m ²) Birinci derece akrabada diyabet öyküsü Glukoz intoleransı öyküsü Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü Glukozüri	İlk antepartum vizitte tarama yapılır; gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28 haftalar arasında tekrar edilir.
Orta risk Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu	24-28 haftalar arası tarama yapılır.
Düşük risk (aşağıdaki tüm kriterler) < 25 yas Düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait olmak** Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünün olmaması Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması Anormal glukoz testi hikâyesinin olmaması Kötü obstetrik öykünün olmaması	Tarama gerekli değildir.

* Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması önerileri Metzger ve ark.'dan adapte edilmiştir.

** Yerli Amerikan, siyah, güney veya doğu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakileri kapsar (36).

1995 ve 1998 yılında yapılan araştırmalar obstetrisyenlerin % 97'sinin genel taramayı uyguladığını ortaya koymuştur. Bazı klinik ortamlarda ACOG seçici taramanın ve bazı diğer koşullarda genel taramanın uygun olabileceği sonucuna

varmıştır. ACOG 2001 yılına gelindiğinde ise yayınladığı bildirmede genel taramanın GDM taramasında en duyarlı yöntem olmasına rağmen bir grup düşük riske sahip gebelerin testten daha az fayda göreceğini belirtmiştir (12). Amerikan diyabet derneği son olarak tüm gebelere ilk antenatal vizitte risk değerlendirilmesi yapılması ve saptanan riske göre “Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması Konferansı” kriterlerine uygun olarak tarama yaklaşımında bulunulmasını önermektedir (2). Ülkemizde ise gebelere çoğunlukla genel tarama uygulanmaktadır.

1990 yılı Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28’inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılmaktadır. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz plazma örnekleme yapılır. Testin 24-28’inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşırı hale gelmesidir.

50 gr glukoz yükleme testinde eşik değeri konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

O’Sullivan’ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glukoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dl’dir. Bu değerin sensitivitesi % 79, spesifitesi % 87 olarak bildirilmiştir. 1989 yılında yapılan bir çalışmada, heksokinaz metodu ile bakılan venöz plazma eşik değeri 130 mg/dl alınmıştır. Gestasyonel diyabet tanısı konmuş olan hastaların % 10’nun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dl arasında olduğu görülmüştür (35). Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değerinin sensitivitesi % 100’ü bulmaktadır.

Eşik değeri 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15’de 3 saatlik OGTT’e geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık 1/5’inin tanısı gözden kaçmaktadır (37). Kan şekerinin 140 mg/dl (7, 8 mmol/L) veya üzeri olması, gestasyonel diyabetli kadınların %80’ini tanıyacaktır. 130 mg/dL ve üzeri bir değerin kullanılması bu sonucu %90’ın üzerine çıkaracaktır, ancak 140 mg/dL esigi kullanıldığında %14-18 olan pozitiflik oranı %25’e çıkacaktır. Eşik değeri 130 mg/dl alındığında duyarlılık %10 artacak fakat

tanısal glukoz tolerans testinin uygulanması popülasyonun %14'ünden %23'e çıkararak maliyeti artıracaktır (35).

Amerikan diyabet derneği ve ACOG plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir (2, 12). Açlık kan şekeri eşik değerlerine göre GDM belirleyebilme oranları Tablo 9'de sunulmuştur.

Tablo 9. 50 gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı (12).

1.Saat Glukoz Eşik Değeri (mg/dl)	Testin GDM Belirleyebilme Duyarlılığı %
135-144	14, 6
145-154	17, 4
155-164	28, 6
165-174	30
175-184	50
>185	100

Biz çalışmamızda glukoz oksidaz metodu ile bakılan 140 mg/dl glukoz eşik değerini esas aldık.

50 gr GTT'nin günümüzde en çok kabul gören venöz plazma/serumda bakılan eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

50 gr GTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT (tanısal test) uygulanır.

50 gr GTT \geq 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Ayrıca AKŞ \geq 140 mg/dl ise diyabetik durumu düşündürür ve ileri tetkik gerektirir.

1.1.3.3.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı

Tanı testi bir kişinin hasta olup olmadığını belirlemeye veya hastalık şüphesi bulunan kişinin durumunu açıklığa kavuşturmaya yarar. Tanıda amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir yöntemin ortaya konmasıdır. Dünya sağlık örgütü, gebe kadınlarda gebe olmayanlar ile aynı kriterleri kullanmayı önerse de, gebelikteki metabolik değişiklikler göz önüne alındığında gebelike özgü bir tanı kriteri daha anlamlı görülmektedir. Çünkü gebelikte glukoz metabolizmasındaki

değişiklikler nedeniyle açlık glukoz seviyesinde azalma ve postprandial seviyede yükselme olur yani bir insülin direnci söz konusudur. Amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir tanı yönteminin ortaya konmasıdır. Bunun için hamilelikteki değişiklikleri göz önüne alarak hazırlanmış bir yöntemin geliştirilmesi gerekmektedir. Gestasyonel DM'de tanı konusunda ilk kez 1964'de yayınlanan O'Sullivan ve arkadaşlarının uyguladığı yöntemde; 2. ve 3. trimesterdeki gebelere 50 gram glukoz tarama testi, daha sonra 130 mg/dL'den yüksek çıkan gebelere 100 gram oral glukoz verildikten sonra venöz tam kan örneklerinde glukoz değerlerine bakılmıştır. Kan glukozu tam kanda ve Somogy-Nelson metodu kullanılarak ölçülmüş ve anormal kan glukoz değeri olanlara GDM tanısı konulmuştur. O'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri tablo 10'da sunulmuştur (35).

Tablo 10. O'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri (35).

Saat	Değer (O'Sullivan)	Değer (Mahan)
Açlık	90 mg/dL	90 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	165 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	145 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	125 mg/dL

İlerleyen yıllarda, çeşitli laboratuvarlarda, kan glukoz tespiti için venöz tam kan örneği yerine serum veya plazma örnekleri kullanılmaya başlanmıştır. 1979'da NDDG, plazma serum örnekleri için O'Sullivan ve arkadaşlarının kriterlerine uyarlama yapmışlardır (17).

Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler (17).

Saat	Venöz kan	Venöz plazma
Açlık	90 mg/dL	105 mg/dL
1.saat	170 mg/dL	190 mg/dL
2.saat	145 mg/dL	165 mg/dL
3.saat	125 mg/dL	145 mg/dL

Daha sonra spesifik enzimatik yöntemler (glukoz oksidaz ve heksokinaz) ise hızla kullanıma girmiştir. Carpenter ve Coustan, plazmada glukoz oksidaz yoluyla kan glukozunu değerlendirmişlerdir (38). Carpenter ve Coustan'ın önerdiği bu kriterler Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri (38).

Saat	Venöz kan (Somogy-Nelson)	Venöz plazma (Glukoz oksidaz)
Açlık	90 mg/dL	95 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	180 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	155 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	140 mg/dL

Çalışmamız Carpenter ve Coustan'ın önerdiği plazma eşik değerleri esas alınarak yapılmıştır (38).

Oral glukoz tolerans testi uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (39);

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.

3-En az üç gün kesintisiz diyet (günde minimum 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4-Test süresince hasta oturur durumda olmalı, mobilize edilmemelidir.

5-Testte 2 veya daha fazla eşik değerinde sapma mevcut ise gebe GDM tanısı ile takibe alınmalıdır.

100 gr OGTT sonrasında 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur (40, 41).

100 gr OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. Tek değerde anormallik saptandığında 32'inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastaların GDM hastaları gibi davrandığını ve makrozomi riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Biz böyle durumlarda testi 32. haftada tekrar etmekteyiz.

50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır.

1.1.3.3.6. Diyabetes Mellitusta Obstetrik ve Perinatal Problemler

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Perinatal mortalite GDM'li gebelerde normal populusyona benzer iken, pregestasyonel diyabetlilerde yüksektir. Diyabetik gebelerde makrozomi, respiratuvar distres sendromu, polisitemi, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi gibi neonatal morbiditeler, normal gebelere göre daha sık görülür. Bu artış pregestasyonel diyabetlilerde daha fazladır (42).

Pregestasyonel diyabetlilerde DM progresyonu, preeklampsiye bağlı erken dogum ve IUGR, spontan düşükler ve doğumsal anomaliler daha sık gözlenir. Her ikisinde de makrozomiye ve prezentasyon anomalilerine bağlı sezaryen doğum, operatif doğum, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması normal gebelere göre daha sık görülür (42). Polihidroamnios, diyabetin kötü kontrolü, artmış amnion sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde polihidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar candida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır.

Diyabetik gebelerde hipoglisemi, hiperglisemi atakları ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar gibi maternal morbiditeler görülebilir. Diyabetik gebelerde hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. Normotansiflere göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Bu komplikasyon diyabetik gebelerdeki preterm doğumun ana nedenidir. Pregestasyonel diyabetlilerde daha sıktır. Ayrıca pregestasyonel diyabetlilerde diyabetin vasküler komplikasyonları ve ketoasidoz görülebilir (15, 43). Tablo 12'de diyabetik gebelerdeki perinatal morbidite oranları görülmektedir.

Tablo 13. Diyabetik Gebelerde Perinatal Morbidite Oranları (15, 43).

Morbidite	Gestasyonel Diyabet	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Hiperbilirubinemi	29%	55%	44%
Hipoglisemi	9%	29%	24%
Respiratuar Distress Sendromu	3%	8%	4%
Geçici Tasipne	2%	3%	4%
Hipokalsemi	1%	4%	1%
Kardiyomyopati	1%	2%	1%
Polisitemi	1%	3%	3

1.2. Nesfatin

Nesfatin yeni tanımlanmış prokürsör molekülü NUCB2 (nukleobindin2) olan 82 aminoasitli bir proteindir. Hipotalamik paraventriküler nükleusdan NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 82 aminoasitli NUCB2 peptid derivesi olup prohormon konvertaz ile nesfatin 1'e dönüşür. İntraserebroventriküler, intraperitoneal enjeksiyonla ve intranasal kullanımında doz-zaman bağımlı olarak gıda alımını inhibe ettiği ve böylece vucut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. (44).

Hıroyuki S. ve ark. (45) yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir. Bu tespitlere dayanarak periferal nesfatin uygulamanının obesite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Su ve ark. (13) yaptığı bir diğer çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkiliyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir.

Li ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri Tip 1 DM, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; Tip 1 DM'da kontrol grubuna göre yüksek; Tip 2 DM'da, Tip 1 DM ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin-1 seviyelerinin diyabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin-1'in başta Tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

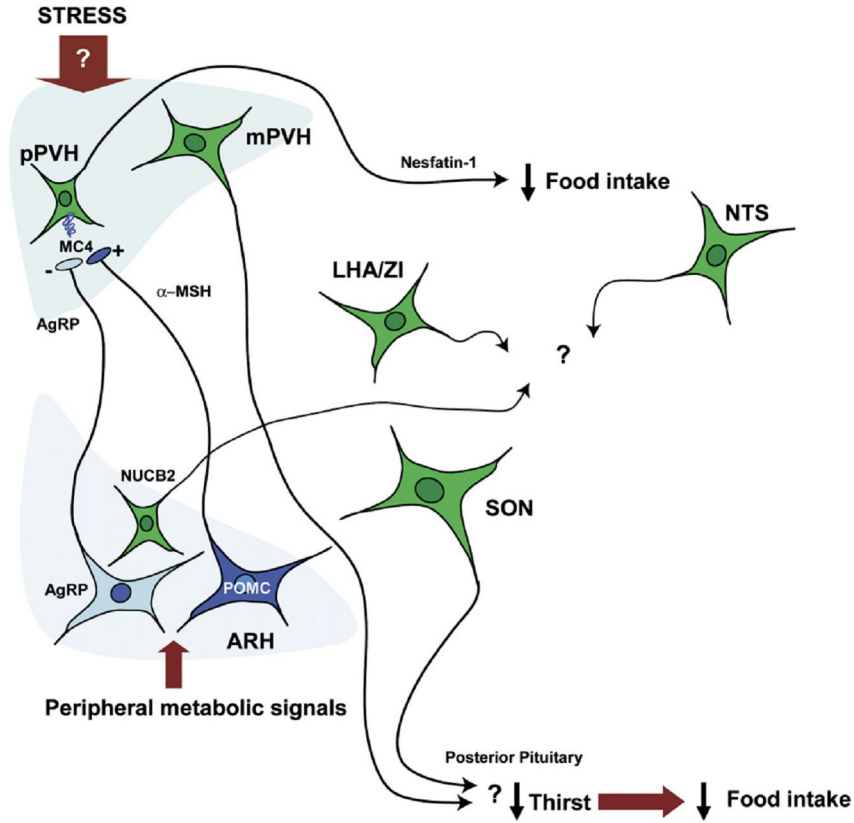
Bir başka çalışmada GDM'li emziren kadınların serum, süt ve kolostrumundaki nesfatin-1 'in normal bayanlara göre daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (46).

Stengel ve ark (47). yeni bir çalışması nesfatin-1'in rat gastrik mukozasındaki immün reaktivitesini tespit etmiş ve pek çok nesfatin-1 reaktif hücrenin diabet patofizyolojisinde rolü olan ghrelinide exprese ettiğini göstermiştir.

Yirmidört saatlik açlıkta NUCB2 mRNA'nın gastrik endokrin sistemde azaldığını gözlemler. Nesfatin-1-NUCB2 gen ekspresyonunun beslenme durumuna göre düzenlendiğini ve periferik nesfatin-1'in enerji homeostazında regülatör rolü olabileceğini buldular. Beslenme bağımlı nesfatin-1 dalgalanmasının midenin kendi feed-back mekanizmalarından kaynaklandığı hipotezi makuldür (48).

Nükleobondin (NUCB2) eksprese eden nöronlar beyinin pek çok bölgesinde bulunmuştur. Parvosellüler paraventriküler nükleus (pPVH)'daki bazı nöronlar NUCB2 ve melanokortin reseptörü (MC4) eksprese ederek, α -MSH ve AgRP (agouti gene-related protein)'den haber alırlar. α -MSH nesfatin-1'in ekspresyonunu ve salınımını artırır. OH-I ve ark. (44) 2006 da pPVH'daki NUCB2 nöronlarının nesfatin-1 salınımına neden olarak anoreksia oluşturduğunu göstermiştir, buna rağmen nesfatin-1'in tam rolü bilinmemektedir. Açlık periferik metabolik sinyal seviyelerinde değişime neden olur. Bunlar arcuat nükleus (ARH)'a doğru yol alır, proopiomelanocortin (POMC) nöronlarının aktivitesini azaltır ve AgRP nöronlarının aktivitesini artırır. OH-I ve ark. (44) açlığın melanokortin bağımlı bir yolla pPVH'daki NUCB2 nöronlarının aktivitesini azalttığını düşündürmektedir. Stres de anoreksiyaya neden olur ve bu da pPVH'daki NUCB2 nöronlarını aktive edebilir. Supraoptik nükleus (SON) ve PVH'daki magnosellüler nöronların posterior hipofizi koruduğu ve sıvı dengesini regüle ettiği bilinmektedir. Bu bölümdeki NUCB2

nöronları sıvı dengesi üzerine etkileri sayesinde besin alınımını indirekt olarak etkileyebilir. Sürpriz olarak Mpvh (magnosellüler paraventriküler nüleus), SON, ARH, lateral hypothalamus/zona incerta (LHA/ZI) ve nucleus of the solitary tract (NTS)'daki NUCB2 nöronları açlığı veya melanokortinleri etkilememektedir ve gerçek rolleri net bilinmemektedir (48).



Şekil 1. NUCB2'nin Nöronal Yolunun Olası Şeması

Bu çalışma ile glukoz ve insülin metabolizması üzerinde etkileri olduğu düşünülen nesfatin-1'in gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeylerinin tespit edilmesi ve GDM patofizyolojisindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından 10.08.2010 tarih ve 2010/92 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Ağustos 2010- Mart 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan 18-35 yaş arası ve 24-28. gebelik haftalarında olan hastalar dahil edildi. GDM tanısı, yapılan 50 ve 100 gr glukoz tolerans testleri ile konuldu. Çalışma kriterlerini taşıyan 20 GDM ve 20 gönüllü sağlıklı gebe olmak üzere toplam 40 gönüllü katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı.

Grup1: Gestasyonel diyabet tanısı konulan hastalar (n: 20)

Grup 2: Tamamen sağlıklı gebeler (n: 20)

Çalışma grubundaki hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, obstetrik muayeneleri yapıldı, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası belirlendi, obstetrik ultrasonografileri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), SAT, ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) (kg/m²)), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), tespit edilerek, kan basıncı ölçümleri kayıt altına alındı.

Laboratuvar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk vizitte (tanı konulduğunda) ve postpartum 24. saatten sonra nesfatin-1, glukoz, açlık plazma insülini, progesteron, kortizol, prolaktin, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), sT4 (serbest tiroksin), HbA_{1c}, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL (düşük dansiteli Lipoprotein) kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerini belirlemek için açlık venöz kan örnekleri ve tam idrar tetkiki için idrar örnekleri alındı.

2.2. Çalışma Dışında Tutulan Hastalar

Yapılan incelemelerde tiroid disfonksiyonu, pregestasyonel diyabet, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, gastrik ya da intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.), akut veya kronik enfeksiyonu olan olgular, obstetrik USG’de fetal biyometrisi %10–90 persentil dışında olan olgular çalışma dışında tutuldu.

2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan ilk vizitte ve postpartum 24. saatten sonra sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında bir gecelik açlık venöz kanı olarak alındı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum nesfatin-1 düzeylerinin doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı nesfatin-1, çalışılmak üzere aprotininin ihtiva eden ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°’de saklandı. Kan örneklerindeki nesfatin-1 üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda çalışıldı.

2.4. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Elde edilen açlık venöz kan örneklerinde nesfatin-1, glukoz, açlık plazma insülini, progesteron, kortizol, prolaktin, TSH, sT4, HbA_{1c}, BUN, kreatinin, ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri belirlendi.

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin parametreleri Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında çalışıldı. HbA_{1c}, TOSOH G7 modeli HPLC cihazında; insülin ise Beckman Coulter DXI cihazında chemiluminescent assay yöntemi ile çalışıldı.

Kan örneklerinde; Nesfatin Phoenix Pharmaceuticals, INC. marka dinamik aralığı 0.78-50ng/ml olan Human Nesfatin-1 ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 12.0 for Windows paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler; ortalama \pm standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve % şeklinde ifade edildi.

Gruplar arası (hasta-kontrol) ve gebelik dönemi ve doğum sonrasındaki verilerin karşılaştırılmasında verilerin karşılaştırılmasında independent T-Test kullanıldı.

Paremetreler arasındaki olası ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için P değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen nesfatin-1 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı. Gestasyonel DM'li hastalarda ve sağlıklı gebelerde gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki kan seviyeleri belirlenen nesfatin-1'in; istatistiksel değerlendirilmesi ile elde edilen verilerle, gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki parametreler arasındaki olası ilişki veya ilişkiler ile gebelikte diyabet gelişmesinde fonksiyonları olduğu bilinen progesteron, kortizol, prolaktin arasında herhangi bir etkileşimin olup olmadığı, böylece nesfatin-1'in gestasyonel diyabette düzenleyici rollerinin olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışıldı.

3. BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar yaş ortalamaları, VKİ ve gebelik haftaları açısından benzerdi (Tablo 14).

Tablo14. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri

	GrupI (n: 20)	GrupII (n: 20)	P değeri
Yaş (yıl)	30.25±4.15	27.80±5.34	0.114
VKİ (kg/m ²)	25.75±1.95	24.99±1.88	0.253
Gebelik Haftası	27.30±1.62	27.65±1.66	0.718

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında glukoz, insülin, HbA1c değerleri istatistiksel olarak grup15’de anlamlı yüksek tespit edildi. Biyokimyasal parametreler tablo15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Çalışma ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri

	Grup I (n: 20)	Grup II (n: 20)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	110, 15±16.68	75.50±8.98	0, 001
Açlık İnsülini (µIU/mL)	37.22±15.77	9.16±9.21	0, 001
HbA1c (%)	5, 91±0, 79	4.45±0, 70	0, 001
Progesteron (ng/mL)	37.80±6.49	38, 80±3, 55	0, 640
Kortizol (ug/dL)	28.13±9.93	29.08±11, 93	0, 355
Prolaktin (ng/mL)	132, 39±70.41	146.29±72.18	0, 638
Trigliserit (mg/dL)	228.20±78., 11	193, 60±71, 62	0, 327
Total Kolesterol (mg/dL)	223.65±47, 07	241.00±49.44	0, 253
LDL Kolesterol (mg/dL)	130, 80±41, 28	145.15±32.16	0, 211
HDL Kolesterol (mg/dL)	66.50±12, 81	70.64±16.61	0, 602
VLDL Kolesterol (mg/dL)	51.68±39.59	39, 54±12.82	0, 947

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grubu diğer biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. Diğer biyokimyasal parametreler tablo 16’de özetlenmiştir.

Tablo 16. Çalışma ve Kontrol grubunun diğer biyokimyasal özellikleri

	Grup I (n: 20)	Grup II (n: 20)	P değeri
WBC (K/uL)	10.24±26.53	14.67±15.62	0.114
Hemoglobin (g/dL)	13.92±1, 09	12.26±0, 90	0.327
Hemotokrit (%)	35.08±2.73	34.32±2.90	0.221
Trombosit (K/uL)	230.40±94.04	223.88±96.86	0.619
AST (U/L)	21.65±5.57	12.20±4.87	0.157
ALT (U/L)	15.95±5.57	12.20.1±4.87	0.005
LDH (U/L)	244.30±92.56	200.35±70.50	0.102
Total Protein (g/dL)	6.54±0, 67	6.91±0.69	0.192
Albumin (g/dL)	3.54±0, 41	3.61±0.38	0.547
Üre (mg/dL)	14.45±3.23	16.50±7.03	0.640
Kreatinin (mg/dL)	0.68±0.09	0, 72±0.12	0.079
Na (mmol/L)	136.60±2.43	137.55±1.60	0.154
K (meq/L)	4.12±0.33	4.18±0.48	0.653
Ca (mg/dL)	8.99±0.30	9, 00±0.43	0, 966

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Gebelik döneminde nesfatin-1 ($p=0.010$) düzeyi GDM grubunda sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Grup 1 ve grup 2’de gebelik dönemindeki nesfatin-1 düzeyleri tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Grup 1 ve Grup2’de gebelik dönemindeki nesfatin-1 düzeyleri

	Gebelik Dönemi		P değeri
	Grup1	Grup2	
Nesfatin-1 (ng/ml)	1, 02±0, 41	1, 35±0, 34	0, 010

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Postpartum döneminde nesfatin-1 düzeyleri açısından GDM grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup 1 ve grup 2’de postpartum dönemde nesfatin-1 düzeyleri tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Grup1 ve Grup2’de postpartum dönemde nesfatin-1 düzeyleri

	Postpartum Dönem		P değeri
	Grup1	Grup2	
Nesfatin-1 (ng/ml)	4, 18±1, 49	4, 71±1, 13	0, 239

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Grup 1’de gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyeleri postpartum döneme göre anlamlı olarak artış gösterdiği tespit edildi. Gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyeleri tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Grup1’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	P değeri
Nesfatin–1 (ng/ml)	1, 02±0, 41	4, 18±1, 49	0, 0001

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Grup 2’de gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyelerinin postpartum dönemde istatistiksel olarak artış gösterdiği saptandı. Gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyeleri tablo 20’de sunulmuştur

Tablo 20. Grup 2’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki nesfatin–1 seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	P değeri
Nesfatin–1 (ng/ml)	1, 35±0, 34	4, 71±1, 13	0, 0001

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde ise glukoz düzeyleri ile açlık insülin düzeyleri arasında ($p=0.003$), glukoz düzeyleri ile HbA1c arasında ($p=0, 001$), pozitif korelasyonlar tespit edildi.

4. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, glikoz yoğunluğundaki artış ile sonuçlanan direkt veya dolaylı insülin yetersizliği ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur. Gestasyonel DM, “gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz toleransının bozulması ” olarak tanımlanır (49). Gestasyonel DM görülme sıklığı %1 ile 14 arasında değişmektedir (2, 38, 50, 51).

Gerek maternal, gerekse fetal morbidite ile GDM arasında belirgin klinik ilişki olmasına rağmen dünyada kabul görmüş bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır (10). Bir diğer klinik önemi her ne kadar olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da uzun dönem takiplerde GDM’li kadınların kendilerinde ve çocuklarında DM gelişme riskinin artışıdır. Uzun yıllar takipler ile yapılan araştırmalar göstermiştir ki; GDM geçirmiş kadınlarda ileriki yaşamlarında Tip II DM gelişme riski anlamlı olarak artmıştır (3). Gestasyonel DM’li olgularda doğumdan sonraki 10 yıl içerisinde Tip II diyabet gelişme riski % 35-60’dır (4). Benzer şekilde GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite ve DM açısından risk altında olduğu bildirilmektedir (5). Gestasyonel DM öyküsü olan kadınlar ve onların çocuklarında uygun takip ve yaşam tarzı değişiklikleriyle Tip II DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenmektedir (6). Gestasyonel DM’nin gebelik haftası ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik ve hormonal etkileri düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda GDM ve Tip2 Diabetes Mellitus’un diğer peptid yapıdaki hormonlarla ilişkisi bildirilmiştir. Buna rağmen 82 aminoasitlik nesfatin-1 hormonu ile GDM arasında net bir ilişkinin olup olmadığı henüz net olarak ortaya konmamıştır. Dolayısıyla bu araştırmada GDM’li hastalarda gebeliğin çeşitli periyodik dönemlerinde glukoz metabolizması ile yakından ilişkisi olan nesfatin-1 düzeylerinin nasıl değiştiğini inceledik.

Çalışmamızda glukoz ve insülin metabolizması üzerinde etkileri olduğu düşünülen nesfatin-1’in gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeyleri tespit edildi ve GDM patofizyolojisindeki olası etkileri araştırıldı.

Bu çalışmada gebelik döneminde ortalama nesfatin-1 düzeyleri ($p=0.010$), GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük

bulundu. Postpartum dönemde nesfatin-1 düzeylerinin hem GDM grubunda ($p < 0,001$) hem de kontrol gebe grubunda ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edildi. Bulgularımızı yüzde olarak ifade edecek olursak GDM grubunda postpartum dönemde nesfatin-1 düzeylerindeki artış % 409 olurken kontrol gebe grubunda postpartum dönemde nesfatin-1 düzeylerindeki artış % 348 oldu. Yani postpartum dönemde nesfatin-1 düzeyleri GDM grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da artış gösterdi. Gözlemlenen bu bulgular GDM'li hastaların serum, süt ve kolostrumda, içinde nesfatin-1'in de olduğu bir grup peptid ile yapılan benzer bir çalışmada paralellik göstermektedir. Bu çalışmada da GDM'li annelerin serum, süt ve kolostrumlarında kontrole göre daha düşük nesfatin-1 düzeyi tespit edilmiştir (46). Bir başka paralellik gösteren çalışma ise Li ve ark. (14)'nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada da kontrol grubuna göre Tip II DM'li grupta anlamlı olmasa da daha düşük nesfatin-1 düzeyi tespit edilmiştir. ($p > 0,05$)

Çalışmamızda glukoz ($p = 0,001$), HbA1c ($p = 0,001$) ve insülin ($p = 0,001$) düzeyleri de GDM gebe grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. GDM ve Tip2DM'da artmış glukoz, HbA1c ve insülin düzeyleri ile ilişkili olup çalışmamızda da glukoz ve HbA1c artıkça nesfatin-1 düzeyi düşmektedir. Su ve ark. (13)'nin ratlarda yaptığı bir çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ve periferik etkiyle oluştuğu gösterilmiştir. Ancak nesfatinin antihiperglisemik etkisini insülin sinyal yoluyla gösterdiği tahmin edilmekte olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yine nesfatin düzeylerinin Tip 2 diyabette sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (14). Yani glukoz seviyelerinin yüksek olduğu olgularda nesfatin düzeyleri baskılanmaktadır. Bu durumda, acaba azalmış nesfatin-1 düzeyi mi glukozu arttırıyor yoksa artmış glukoz düzeyi mi nesfatin-1'in azalmasına neden oluyor sorusu aklımıza gelmektedir. Mevcut verilerimizle bu soruya henüz cevap verememekteyiz ve bu da önemli bir araştırma konusu olarak geride kalmıştır.

Gebelik kısmen insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile karakterize olup gebeyi diyabet gelişimi için duyarlı hale getirir (27). Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. Yapılan çalışmalarda normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (29). İnsülin

rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL ve lipoproteinler hiperglisemiye katkıda bulunurlar (30). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kadınlarda GDM oluşur.

Li ve ark. (14) yapmış olduğu bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda nesfatin düzeylerinin Tip 1 DM'li ve sağlıklı kişilere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak Tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez olmaları ve bir diğer nedeninin ise bu hastalardaki insülin direnci olduğu sonucuna varılmıştır. İnsülin direnci olmadığı bilinen Tip 1 DM'li olgularda nesfatin düzeyinin daha yüksek bulunması nesfatinin insülin direncinden dolayı düşmüş olduğu hipotezimizi desteklemektedir.

Deniz'in yaptığı tez çalışmasında PKOS tanısı konulan 30 olgu ile düzenli menstrual siklusu olan sağlıklı 30 olgu arasında serum nesfatin-1 düzeyleri kıyaslandığında Polikistik over sendromlu kadınların plazma nesfatin düzeyleri (0.88 ± 0.86 ng/ml) kontrol grubundan (2.22 ± 1.14 ng/ml) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). Yine bu çalışmada tespit edilen açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksinin istatistiksel yüksek bulunması bu olgularda insülin direnci olduğu sonucuna varılmıştır (52). PKOS'lu olgularda nesfatin düzeylerindeki düşme sebeplerinden birisinin de bu olgulardaki istatistiksel olarak yüksek tespit edilen hiperinsülineminin olabileceği düşünülmüştür. Çünkü ratlarda yapılan bir çalışmada pronesfatin ile insülin salgılayan β hücresinin aynı lokalizasyonda olduğu ve pronesfatinin insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerinde potansiyel rol oynadığı tespit edilmiştir (56). Dolayısıyla insülinin fazla miktarda salgılanması nesfatin salgılanmasını baskılamış olabilir. Aslında hiperinsülinemi ve insülin direnci arasında yakın bir ilişki bulunsa da birbirinden bağımsız metabolik bozukluklar olduğu da akılda tutulmalıdır (57).

Normal koşullarda, insülin, reseptörün alfa alt birimine bağlandığında hücre içine iletilen sinyal, protein fosforilasyonunu başlatmaktadır. İnsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülinin postreseptör etkisinin inhibe olmasına ve GLUT-4'ün glukoz transportu yapamamasına sebep olmaktadır (53, 54). Çalışmada tespit ettiğimiz düşük nesfatin düzeyleri belki de bu postreseptör sinyal ileti sistemindeki aksaklıklara sebep olmakta ve dolayısıyla insülin direncine yol açarak GDM patofizyolojisinde rol oynayabilir.

Bu literatür bilgileri nesfatin-1 seviyelerinin insülin direncinin olduğu durumlardan ciddi anlamda etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da nesfatin-1 düzeyleri ciddi insülin direncinin olduğu GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi.

Gestasyonel DM'lu olgularda nesfatin-1'in daha düşük bulunmasının bir diğer sebebi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu olgulardaki VKİ artışı olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in intravenöz, subkutan, intraperitoneal, intraserebroventriküler ve intranazal yoldan kullanılmasıyla doz ve zaman bağımlı olarak kısa ve uzun süreli gıda alınımını baskıladığı ve böylece vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (44, 55). Bu tespitlere dayanarak periferik nesfatin uygulananın obesite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna da varılmıştır.

Bu çalışma ile GDM grubundaki nesfatin-1 düzeylerinin ılımlı bir insülin direnci olduğu bilinen sağlıklı kontrol gebe grubuna oranla daha fazla baskılanmış olduğunu gözlemledik. Gebelikten hemen sonra bu fizyolojik bulguların gerilemesiyle yani GDM patofizyolojisinde rol oynayan insülin rezistansının hızla geriye dönmesiyle nesfatin-1'deki artışın GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna oranla çok daha fazla artmış olması diyabet patofizyolojisinde nesfatin-1'in önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Gestasyonel DM'li olgularda normal gebelere göre insülin direncinin daha şiddetli olduğu ve kompensatuar insülin salınımı artışıyla özellikle ilk faz insülin yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. Bu patogenetik faktörler Tip2 diyabet ile benzerdir (insülin direnci + insülin salınım bozukluğu). Ancak insülin direncinin nedeni Tip 2 diyabette çoğu kez obezite iken GDM'de gebelik sürecinde kanda artan

kontrinsüliner hormonlardır (33). Yani GDM'un gebelik sürecindeki fizyolojik insülin direnci nedeni ile manifeste olan Tip 2 diyabet olduğu söylenebilir. Tip 2 DM'li ya da insülin direnci olan hastalarda serum nesfatin-1 seviyeleri düşük bulunmuştur (14). Bu bilgilerden yola çıkıldığında; büyük kısmında insülin rezistansı olduğu bilinen obezlerde, insülin rezistansı olduğu bilinen tip2 DM'li ve PCOS'lu hastalarda ve henüz aşikar DM gelişmemiş olan ancak insülin rezistansı tespit edilmiş olan kişilerde düşük nesfatin-1 düzeyleri olduğu düşünülebilir. Ancak belki de nedeni henüz bilinmeyen bir sebeple düşük nesfatin-1 düzeyleri, insülin direncine yol açıp obesitenin, tip2 DM'nin, GDM'nin, PCOS'un ve henüz aşikar bir hastalık ortaya çıkarmamış olmasına rağmen insülin rezistansı ile ilişkili bir çok hastalığın patofizyolojisinde rol oynuyor da olabilir.

Çalışmamızda nesfatin-1 düzeylerinin insülin rezistansının belirgin olduğu GDM grubunda gebelik döneminde baskılandığı görülmüştür. Ancak yine de nesfatin-1 düzeylerinin insülin rezistansının belirgin olduğu GDM grubunda daha düşük bulunmasının nedeninin; gerçekten insülin rezistansına bağlı olarak nesfatin-1 düzeylerindeki düşüşe mi sebep olduğu yoksa nesfatin-1 düzeylerindeki nedeni bilinmeyen bir düşmenin sonucu olarak insülin rezistansına yol açarak GDM patofizyolojisinde rol oynayabileceği konusu mevcut bulgularımızla net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konu da önemli bir araştırma konusu olarak önümüzde durmakta ve araştırılmaya muhtaçtır.

OH ve ark. (44), 2006 da pPVH'daki NUCB2 nöronlarının nesfatin-1 salınımına neden olarak anoreksia oluşturduğunu göstermiştir. Açlık, periferik metabolik sinyal seviyelerinde değişime neden olur. Bunlar arcuat nükleus (ARH)'a doğru yol alır, proopiomelanocortin (POMC) nöronlarının aktivitesini azaltır ve AgRP nöronlarının aktivitesini artırır. Açlığın melanokortin bağımlı bir yolla pPVH'daki NUCB2 nöronlarının aktivitesini azalttığı, tokluk ve dolayısı ile kan şekerinin yükseldiği durumlarda ise döngü tersine dönerek nesfatin -1'in artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Belki de bu döngünün herhangi bir yerindeki kopuklukta GDM'li hastalarda olduğu gibi artması gereken nesfatin-1'in tam tersine azalmasına neden olmakta ve bu da olası patofizyolojiden sorumlu bir başka moleküler sebep olarak aydınlatılmayı beklemektedir.

Sonuç olarak mevcut bulgular, GDM 'de nesfatin-1'in düştüğünü postpartum dönemde ise arttığını göstermektedir. Buradan hareketle nesfatin-1 düşüklüğünün, GDM'nin patofizyolojisi, tanısı ve doğal olarak tedavisine yaklaşımımızda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee (editorial). Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 88-90.
3. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 696–697.
4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–1868.
5. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21: 142–149.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
7. Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus in pregnancy. What are the best treatment options? *Drug Saf* 1998; 18: 209-220.
8. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1070-1074
9. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-736.
10. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002; 19: 351-358.

11. Uludağ S, Gezer A. Gebelik diabeti. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2005; 2: 55-61.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-538.
13. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391: 1039-1042.
14. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-10.
16. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diabetes. *Williams Obstetrics* 2005; 51: 1359-1382.
17. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
18. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
19. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982; 298: 167-169.
20. Schott M, Schatz D, Atkinson M, Krischer J, Mehta H, Vold B, Maclaren N. GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun* 1994; 7: 865-872.

21. Atkinson MA, Maclaren NK, Riley WJ, Winter WE, Fisk DD, Spillar RP. Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes* 1986; 35: 894-898.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: 37-42.
23. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
24. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S. 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029-1033.
25. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 25-26.
26. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40: 121-125.
27. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005; 186: 457-465.
28. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54: 247-253
29. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
30. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991; 40: 83-88.

31. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Pept* 2009; 152: 61-66.
32. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 593-597.
33. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 346-350.
34. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43: 99-105.
35. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-561.
36. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: 161-167.
37. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 504-508.
38. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773.
39. Homko CJ, Reece EA. To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. The clinical quagmire. *Clin Perinatol* 2001; 28: 407-417.
40. O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care* 1980; 3: 482-485.

41. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 5-8.
42. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 291–299.
43. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1655-1660.
44. Oh I, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-12.
45. Hiroyuki S, Sinsuke Oh I, Shuichi O, Masatomo M. Nesfatin-1: An overview and clinical application. *Endocrine journal* 2009; 56: 537-543
46. Aydın S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31: 2236-2240
47. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232–238.
48. Cowley MA, Grove KL. Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center, Oregon Health and Science University, Beaverton, Oregon 97006, USA.
49. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21: 9-13.
50. Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, Teutsch SM. Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985; 34: 13-16
51. Kühl C, Hornnes PJ, Andersen O. Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 66-70.

52. Deniz R. Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Nesfatin'in Plazma Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2010.
53. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 643-648
54. Flack JM, Sowers JR: epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91: 11-17.
55. Kusari J, Takata Y, Hatada E, Freidenberg G, Kolterman O, Olefsky JM. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *J Biol Chem* 1991; 266: 5260-5267.
56. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295-308.
57. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.

6. ÖZGEÇMİŞ

05.02.1975 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. Tunceli Pertek ilçesinde iki yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003-2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde yaklaşık bir yıl asistan olarak çalıştım. Askerlik hizmetimi İstanbul Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deniz ve Su Altı Hekimliği Bölümü'nde tamamladım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım, halen aynı bölümde görev yapmaktayım.