

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

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSTA KİSSPEPTİN**  
**DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Metin KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK**

**ELAZIĞ**  
**2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

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

..... \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Yetişmemde sonsuz emeği geçen çok değerli hocalarım başta Sn Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, Sn. Doç. Dr. Bilgin GÜRATES'e, Sn. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e;

Uzmanlık tez çalışmamda emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Necip İLHAN'a;

Acısıyla, tatlısıyla beş yılı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimdeki tüm personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme;

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Ayşegül'e ve kızlarım Berfin, Helin ve Beril'e;

Bilgi ve becerilerimi geliştirmemi sağlayan ama hiçbir zaman bunun farkında olmayan hastalarım;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte meydana gelen diyabettir. Gebelikte anneyi ve bebeği etkileyen ana medikal sorunlardan birini teşkil etmektedir.

Gebelik insülin rezistansı ile karakterizedir. İnsülin rezistansı gebelikte seviyeleri artan prolaktin, HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu ile paralellik gösterir. Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış çeşitli adaptasyon mekanizmaları ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Bu adaptasyon pankreas adacıklarında artmış insülin sentezi, glukoza bağlı insülin sekresyonunda artış, pankreas beta hücre kitlesinde ve jap-junktional bağlantılarda artış, glukoz metabolizması ve cAmp metabolizmasında artış ile sağlanmaya çalışılır. Adaptasyonda bu hormonların rolleri olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda eğer bu adaptasyona cevap yeterli olmazsa gestasyonel diyabetes mellitus gelişebileceği yönünde fikirler ortaya atılmıştır. Ancak bugünkü bilgilerimize göre GDM etyopatogenezi bilinmemektedir.

Kisspeptinler yeni keşfedilen ve birçok fonksiyonları olan peptitlerdir. Kisspeptinlerin plazma seviyelerinin gebelikte önemli oranda arttığı bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreasta insülin salınımı üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Kisspeptin-10 insülin salınımını artırdığı, kisspeptin-13 ün ise insülin salınımını azalttığı belirlenmiştir.

Bu çalışma; Sağlıklı gebeler ile GDM'li gebeler plazma Kisspeptin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etyolojisinde kisspeptinlerin rolleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda; Kisspeptin-10 ve kisspeptin-13 düzeyleri gestasyonel diyabetes mellituslu grupta normal gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Serum insülin seviyeleri GDM'li grupta düşük bulunmuştur. Normal gebelerde Kisspeptin-10 ile kisspeptin-13 arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon belirlenirken ( $p < 0,05$ ), gestasyonel diyabetes mellituslu grupta bu korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç olarak gebelikte kisspeptinlerin plazma seviyelerinin önemli oranda arttığı bilinmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitus etyopatojenezinde suçlanan ve gebelikte seviyeleri artan prolaktin, HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu gibi kisspeptinlerinde rolleri olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus, kisspeptin-10, kisspeptin-13

## **ABSTRACT**

### **KISSPEPTIN LEVELS IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a diabetes occurring in pregnant women. GDM is one of major medical problems affecting the health of both mother and baby during pregnancy.

Pregnancy is characterized by insulin resistance. In pregnancy, insulin resistance is in parallel with increased levels of prolactin, HPL, progesterone, estrogen, cortisol and growth hormone. This increase in non-diabetic pregnant women is easily met with various adaptation mechanisms. This adaptation is provided with increased insulin synthesis, glucose dependent increase in insulin secretion, increase in mass of pancreatic beta cells, and gap-junctional connections, and increase in glucose metabolism and cAMP metabolism in pancreatic islets. These hormones have been emphasized in this adaptation. Studies have proposed the ideas that gestational diabetes mellitus can develop, if this adaptation is not adequate during pregnancy. However according to our current knowledge, the etiopathogenesis of GDM is unknown.

Kisspeptins are peptided which are newly discovered and having many functions. It is known that plasma levels of kisspeptins are significantly increased during pregnancy. Their important regulatory functions on insulin secretion in pancreas were shown in experimental studies. Those were determined that Kisspeptin-10 increased insulin secretion, while kisspeptin-13 reduced insulin secretion.

In this study, plasma kisspeptin levels of healthy pregnant women and pregnant women with GDM were compared and their roles in the etiology of GDM were investigated.

In our study, Kisspeptin-10 and kisspeptin-13 levels in GDM group were significantly lower than normal group. Serum insulin levels were found low in GDM group. When significantly positive correlation was determined between kisspeptin-10 and kisspeptin-13 levels in normal pregnant women ( $p < 0.05$ ), this was not determined in gestational diabetes mellitus group.

As a result, significantly increased levels of kisspeptins have been known during pregnancy. Kisspeptins may have a role in the etiopathogenesis of gestational

diabetes mellitus in which such as prolactin, HPL, progesterone, estrogen, cortisol and growth hormone are accused and have increased levels in pregnancy.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, kisspeptin–10, kisspeptin–13

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Diyabetes Mellitus	2
1.1.1.Tarihçe	2
1.1.2.Tanım	2
1.1.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus	2
1.1.4.Diyabet Sınıflaması	3
1.1.5. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	6
1.1.6. Besinlerin Maternal - Plasental - Fetal Ünite Aracılığıyla İntegrasyonu	7
1.1.7.Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi	7
1.1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri	8
1.1.8.1. Düşük riskli hastalar	8
1.1.8.2. Yüksek riskli hastalar	8
1.1.9. GDM’de Obstetrik ve Perinatal Problemler	9
1.1.9.1. Spontan abortus oranında artış	9
1.1.9.2. Hipoglisemi	9
1.1.9.3. Hiperglisemi	9
1.1.9.4. Ketoasidoz	10
1.1.9.5. Enfeksiyonlar	10
1.1.9.6. Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış	10
1.1.9.7. Hidroamnios	10
1.1.9.8. Preterm eylem	11
1.1.9.9. Operatif doğum	11
1.1.10. Diyabetik Retinopati	11

1.1.11. Diyabetik Nefropati	12
1.1.12. Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları	12
1.1.12.1. Diyabetik Anne Bebeklerinde Görülen Konjenital Malformasyonlar	12
1.1.12.2. Makrozomi ve LGA ( large for gestational age )	13
1.1.12.3. SGA ( small for gestational age )	15
1.1.12.4. Hipertrofik kardiyomiyopati	15
1.1.12.5. RDS	15
1.1.12.6. Hipoglisemi	16
1.1.12.7. Hipokalsemi ve Hipomagnezemi	16
1.1.12.8. Hematolojik problemler	16
1.1.12.9. Perinatal Mortalite	17
1.1.13. Gestasyonel Diyabetes Mellitüste Tarama ve Tanı Testleri	16
1.1.14. GDM’de Tedavi Prensipleri	21
1.1.14.1. Diyet	21
1.1.14.2. Egzersiz	22
1.1.14.3. İlaç tedavisi	22
1.1.14.3.1. İnsülin Tedavi Protokolü	23
1.1.14.3.2. GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler	24
1.1.15. Doğum Sonrası GDM’li Hastalar	25
1.2. Kisspeptinler	25
1.2.1. Hamilelikte kisspeptin sentezi	26
1.2.2. Kisspeptinlerin etkileri	26
1.2.3. Kisspeptinlerin Diğer etkileri	27
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
2.1. Grupların Belirlenmesi	31
2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar	31
2.3. Kan Örneklerin Toplanması	32
2.4. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	32
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	32

<b>3. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>4.TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>51</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Diyabetin etyolojik sınıflaması	3
<b>Tablo 2.</b> Q'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri	18
<b>Tablo 3.</b> Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler	18
<b>Tablo 4.</b> Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri	19
<b>Tablo 5.</b> Diyabetik gebeler için önerilen günlük kalori alımı	21
<b>Tablo 6.</b> Gebelik haftasına göre insülin dozları	23
<b>Tablo 7.</b> Çalışma grubu biyokimyasal değerler	32
<b>Tablo 8.</b> Kontrol grubu biyokimyasal değerler	33
<b>Tablo 9.</b> Plazma kisspeptin düzeyleri (Mann-Whitney test)	33
<b>Tablo 10.</b> Gruplar arası insülin, HDL karşılaştırılması	34

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>GDM</b>	: Gestasyonel diyabetes mellitus
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
<b>GPR54</b>	: G protein kaplı reseptör 54
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>HPL</b>	: Human plasental laktojen
<b>SHBG</b>	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
<b>BMİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>RDS</b>	: Respiratuvar Distres Sendromu
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>LGA</b>	: Large For Gestational Age
<b>SGA</b>	: Smal for gestational age

## 1.GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan veya fark edilen, insülin kullanılıp kullanılmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmediğinden bağımsız olan çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı olarak tariflenir (1).

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Bunun % 90'ını gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) oluşturur. Gestasyonel diyabetes mellitusun fizyopatolojisinde; Gebelikte seviyeleri artan human plasental laktojen (HPL), büyüme hormonu (GH), kortizol, progesteron ve prolaktin insülin rezistansı ve insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler ve bunlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır. Bununla birlikte tüm gebelerde gestasyonel diyabet oluşmaması fizyopatolojide farklı mekanizmaların veya moleküllerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Kisspeptinler , Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Kisspeptinlerin santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (2,3). Pankreas adacıklarında G protein kaplı reseptör 54 (GPR54) ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10'un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13'ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmedeği tespit edilmiştir (4, 5).

Bu çalışma; Sağlıklı gebeler ile GDM li gebeler plazma Kisspeptin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etyolojisinde kisspeptinlerin rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

## **1.1. Diyabetes Mellitus**

### **1.1.1.Tarihçe**

Diyabet ile ilgili en eski kayıtlar Milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, şeker hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir (6).

Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, diabetes ve mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır.

Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (6).

### **1.1.2.Tanım**

Diyabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin sekresyonu azlığı veya insülinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar (7).

Diyabetes mellitus, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etiolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır.

### **1.1.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus**

Gestasyonel diyabetes mellitus gebelikte başlayan veya fark edilen insülin kullanılıp kullanılmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmediğinden bağımsız olan çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı olarak tariflenir (1).

Literatürde ilk defa 1828 yılında Dr.Heinrich Bennewitz, Berlin Hastanesine başvuran 22 yaşında yedi aylık gebe bir kadının önceki gebeliğindeki poliüri ve polidipsi yakınmalarının doğum sonrası düzeldiğini ve şimdiki gebeliğinde tekrar ortaya çıktığını bildiren vaka sunumu yapmıştır (8).

Diyabetes mellitus, insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendromdur. Hastalık tam olarak

yerleştiği zaman açlık hiperglisemisi karakteristik bulgudur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glukoz intoleransının saptanması ile ortaya konabilir (9).

Gebeliğin diyabete etkisi:

- 1-Retinopatiyi artırır.
- 2-Nefropatiyi hızlandırır.
- 3-Nöropatiyi artırır.
- 4-İnsülin ihtiyacını artırır.
- 5-Glikozüri sıklığını artırır.
- 6-Ketoasidoza meyili artırır.

#### **1.1.4.Diyabet Sınıflaması**

Diyabetes mellitusun en çok kabul gören sınıflaması 2005 yılında Amerikan diyabet birliği tarafında yapılmıştır (10) (Tablo 1).

**Tablo 1.**Diyabetin etyolojik sınıflaması.

- 
1. Tip 1 DM (Genellikle mutlaka insülin eksikliğine yol açan beta-hücre harabiyeti).
    - a. İmmün kaynaklı
    - b. İdiopatik
  2. Tip 2 DM (İnsülin direncine bağlı relatif insülin veya insülin sekresyonunda defekt).
  3. Diğer spesifik tipler.
    - a.Beta hücre fonksiyonuda genetik bozukluklar
    - b.İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
    - c.Ekzokrin pankreas hastalıkları
    - d.Endokrinopatiler
    - e.İlaç veya kimyasal maddelerin indüklediği diyabet
    - f.Enfeksiyonlar
    - g.İmmün kaynaklı diyabetin sık görülmeyen formları
    - h.Diyabetin bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar
  4. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM).
-

Herhangi bir tipteki diyabetes mellituslu hasta hastalığın herhangi bir döneminde insülin gereksinimi duyabilir. Bu hastalığın sınıflandırmasını etkilemez.

Tip 1 DM: Daha önceleri insülin bağımlı diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan bu durum genellikle pankreas beta-hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Hastaların yaklaşık %85-90 ında islet hücrelere, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikorlar saptanır. Bazı HLA tipleri tip1 diyabet için genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyrederek ve insülinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir. Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0.1-0.4 arasında değişmektedir.

Tip 2 DM: Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95 ini bu grup oluşturur. Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve obeziteye bağlı periferik insülin direncinin beta-hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür.

Diğer spesifik tipler: Glukoz toleransında bozulmayla seyreden bir çok çok hastalık ve sendromların toplandığı gruptur

Gestasyonel Diyabetes Mellitus: ilk kez gebelikte tanısı konulan yada gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ve/veya gebelik sonrası devam edip etmediği ihtimalini tanım dışında bırakmaz.

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Bunun % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur (11). Pregestasyonel diyabetin de % 80 nini tip 2 diyabet, % 20'sini tip 1 diyabet oluşturur (12). Her ne kadar gestasyonel diyabet doğumdan sonra kaybolursa da GDM'li kadınların % 30'u 7-10 yıl içinde diyabet veya bozulmuş glukoz intoleransı tanısı alır (13). GDM'li anne bebeği, erken yaşlarda

obezite gelişimi, bozulmuş glukoz intolerans ve diyabet riski altındadır (14). GDM'nin sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak %60-90 arasındadır (15).

Hastalığın süresi, hastanın yaşı ve vasküler komplikasyonların varlığına göre 1974 yılında Priscilla White gebe diyabetikleri klasifiye etmiştir. Bu klasifikasyon 1986 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından modifiye edilmiştir. Diyabette White Klasifikasyonu:

Klas

A – Anormal glukoz tolerans testi. Aseptomatik. Yalnız diyet normoglisemiyi sağlayabilir.

B-Erişkinlerde başlayan ( 20 yaş ) ve kısa süreli ( <10 yıl ).

C-Erken başlayan ( 19 yaş ) ve uzun süreli ( 10-19 yıl ).

D-10 yaş altında başlayan veya çok uzun süreli ( 20 yıl ) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (background retinopati).

F-Renal hastalık ( proteüni > 500 mg / gün ).

R-Proliferatif retinopati veya vitreus hemorajisi.

RF-Renal hastalık ve retinopati.

H-Aterosklerotik kalp hastalığı.

T-Renal transplantasyondan sonraki gebelik.

Klas A diyabetikler OGTT'si bozuk ancak açlık ve postprandiyal plazma glukoz değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. Bu hastalar esas olarak diyet ile regüle edilirler. Diyet yetersiz kalırsa insülin tedavisine geçilir. Bazı araştırmacılar açlık glukoz düzeylerine dayanarak bu sınıfın bir de alt sınıflandırmasını yaptılar. A1<105 mg/dl, A2>105 mg/dl (16). Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların sadece ortalama % 15'inde açlık glukoz seviyesi yüksektir (17). White klasifikasyonuna karşılık gelen B-H grupları arası sınıflandırma, pregestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin sınıflamasıdır. Klas D, F, R'de vasküler hastalığın artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Klas A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıba daha yüksek oranda rastlanır.

### **1.1.5. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması**

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 glukozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glukoz seviyesi daha düşüktür. Bu düşüş ortalama 15 mg/dl kadardır. Postprandiyal glukoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik rezistansın artmasıdır. İlk trimester glukoneogenezin arttığı evre olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotroblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL (human plasental laktojen), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. 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 (18).

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (19). 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, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (16, 20).

#### **1.1.6. Besinlerin Maternal - Plasental - Fetal Ünite Aracılığıyla İntegrasyonu**

Glukoz, plasentadan maksimum bir saturasyona ulaşınca kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. 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. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir (21, 22).

### **1.1.7. Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi**

Diyabetik gebelerde perinatal mortalite ve morbiditenin artışında direkt rol oynayan etken maternal hiperglisemidir. Maternal hiperglisemi, kolaylaştırılmış difüzyonla glukozun fetusa geçişinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetal büyüme ve makrozominin yanı sıra fetal akciğerde alveol tip 2 hücrelerinden sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer matürasyonunda gecikme ve RDS (respiratuvar distres sendromu) görülmesinde artışa neden olur. İlk trimesterde maternal hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar anormal organogenezise yol açabilirler. Hiperglisemi diyabetin en önemli komplikasyonu olan nöropati ve anjiopatinin oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar.

Hiperglisemi sonucunda nonenzimatik yoldan proteinler glikolize olur ve sonuçta glikolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma fonksiyonu bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir (23, 24). Ayrıca hiperglisemi kanda platelet agregasyonu ve aglutinasyonunu artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller damarlarda trombüs oluşumunu kolaylaştırır (25, 26).

HbA1c: Kan glukoz yoğunlukları normali aşarsa, glukoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glukoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır. Bu glukoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 2-3 ay önceki plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verir. Ayrıca diyabetik gebelerde insülin cevabı C-peptit immunreaktivitesi ölçülerek de hesaplanabilir. C-peptit insülinin alfa ve beta zincirlerini bağlar. Bu peptit insülinle birlikte eşit miktarda sentezlenir.

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir. Fetal doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Hızlı ve güvenilir bir testtir.

### **1.1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri**

#### **1.1.8.1. Düşük riskli hastalar**

- < 25 yaş.
  - Düşük riskli irksal veya etnik gruba ait olmak ( Yerli Amerikan, siyah, güney veya doğu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakileri kapsar).
  - Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsünün olmaması.
  - Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması.
  - Anormal glukoz testi hikayesinin olmaması.
  - Kötü obstetrik öykünün olmaması.
- \* Az riskli gruba 50 gr glukoz ile tarama testi 24-28'inci haftalar arasında rutin yapılmalıdır.

#### **1.1.8.2. Yüksek Riskli Hastalar:**

- Belirgin obezite ( BMI>27 kg/ m ).
  - Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü.
  - Glukoz intoleransı öyküsü.
  - İleri gebelik yaşı (GDM görülme hızı ilerleyen anne yaşı ile birlikte artar. Örneğin 20 yaş altındaki gebelerin 7/1000'de gestasyonel diyabete rastlanırken, 30-34 yaş arasındaki gebelerin 38/1000'de diyabet saptanır). (27).
  - Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü.
  - Kötü obstetrik öykü (rekürrent abortus, izah edilemeyen anomalili bebek doğumları, izah edilemeyen intrauterin ölümler, toksemi hikayesi).
- \* Bu gruba ilk antepartum vizitte tarama yapılır. Gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28'inci gebelik haftaları arasında test tekrar edilir.

### **1.1.9. GDM'de Obstetrik ve Perinatal Problemler**

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması, son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Komplike olmayan GDM'de perinatal mortalitede artış olmasa da fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi, sarılık riski artmıştır. GDM'de hipertansiyon ve prezentasyon anomalisi insidansı artar, bu problemlere bağılı olarak sezeryanla doğum oranı 10 kat fazlalaşmıştır.

#### **1.1.9.1. Spontan Abortus Oranında Artış**

Spontan abort yapma sıklığı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında

diyabetik gebelerde değişmez. Ancak artan konjenital anomalilere bağlı spontan abortus riskinde artış beklenebilir. İlk trimester HbA1c değerleri yüksek olan hastalar missed abortus ve blighted ovum açısından takip edilmelidirler (28,29).

#### **1.1.9.2. Hipoglisemi**

Özellikle ilk trimesterde görülen oldukça ciddi bir komplikasyondur. Acil müdahale edilmezse kalıcı nörolojik sekeller dahi oluşabilir.

#### **1.1.9.3. Hiperglisemi**

Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin rezistansı nedeniyle hiperglisemi gelişir. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin ihtiyacının azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glukozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, ilaç dozu normoglisemiyi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. İnsüline en fazla gereksinim 20-30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve postpartum 1. günde kullanılan doz, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısıdır (30).

#### **1.1.9.4. Ketoasidoz**

Fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir ve maternal mortalite yaklaşık % 1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etyolojik bir faktördür. Hayvan deneylerinde b-hidroksibütiratın büyüme geriliği ve malformasyon yaptığı gösterilmiştir (31).

#### **1.1.9.5. Enfeksiyonlar**

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

Gebelikte renal kan akımı ve GFR (glomerüler filtrasyon hızı ) artar. Normalde gebelerde günde 300 mg'a kadar glukozüri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelikte idrar yollarındaki adalelerin gevşemesi, idrar retansiyonu ve bakterilerin çoğalması için glukozun substrat olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit görülme sıklığı % 4 olduğundan asemptomatik bakteriürinin tedavisi önemlidir. Yara enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetiklerde siktir. Operasyon öncesi profilaktik antibiyotik verilmelidir.

#### **1.1.9.6. Hipertansiyon, Preeklampsi ve Eklampsi İnsidansında Artış**

Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. Gebe kadının anormal endotelinin, yükselmiş anjiyotensin 2 ve vazopressin düzeylerini antagonize edecek kadar prostosiklin yapamadığı düşünülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetik gebelerde görülmektedir. Normotansiflere göre perinatal diyabetik gebelerde görülmektedir. Normotansiflere göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Bu komplikasyon diyabetik gebelerdeki preterm doğumun ana nedenidir.

#### **1.1.9.7. Hidroamnios**

Diyabetin kötü kontrolü, artmış amnion sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde hidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

#### **1.1.9.8. Preterm Eylem**

Yetersiz akciğer matürasyonu ve ciddi neonatal komplikasyonların gelişebilme ihtimalinin fazla olması nedeniyle, akciğer matürasyonundan emin oluncaya kadar doğum durdurulmaya çalışılmalıdır. Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsülinemi, asidoz) bu ilaçların diyabetik gebelerde kullanımını sınırlandırmaktadır. Preterm eylemdeki diyabetik anneler için glukoz metabolizması üzerine etkisi olmayan kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır. Erken doğumu gerçekleştirmek üzere olan diyabetik hastalarda glikokortikoid uygulaması sırasında bunlar akılda tutulmalıdır (32, 33).

- a) Yüksek doz dekzametazon veya betametazona bağlı hiperglisemi 48 veya 72 saat kadar sürebilir ve fetal oksijenizasyonu bozabilir. İnsülin gereksinimi artar.
- b) Steroid uygulamasının fetus üzerindeki olumlu etkileri 24 saatten az ve 7 günden uzun sürelerde gözlenmemektedir.
- c) Bebekleri akciğer matürasyonuna ulaşmış anneyi ve fetusu gereksiz metabolik sıkıntıya sokabilir (34).

### **1.1.9.9. Operatif Doğum**

Makrozomi, IUGR ve prezentasyon anomalilerine bağlı olarak sezeryan ve müdahaleli doğum oranları artmıştır.

### **1.1.10. Diyabetik Retinopati**

Diyabetin en önemli komplikasyonudur. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren artan PRL, retinopatiye olumsuz etki yapar. Hiperglisemi, proteinüri ve nefropati, retinopatiyi ağırlaştırır. İlk görülebilen lezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksüdalar oluşur ve proliferatif retinopatiye gidiş başlar. Kötü kontrollü diyabetiklerde kan glukozunun hızla normale düşmesi proliferatif retinopatiyi artırır.

Birçok araştırmadan çıkarılan ortak sonuç, gebeliğin, retinopatinin spontan seyri gebelik sırasında kötüleştirdiği ve doğumu takiben retinopatinin bir miktar düzeldiğidir. Konsepsiyon sırasında retinopatisi olmayan, gebeliğinde retinopati gelişen hastalarda postpartum retinopatinin komplet remisyonu izlenmiştir.

### **1.1.11. Diyabetik Nefropati**

Son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir ve gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diyabet komplikasyonudur. HbA1c değeri % 10'u aştığında diyabetik nefropati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla birlikte olduğundan preeklampsi riski % 60'lara çıkar. Nefropati, aşikar proteinüri (500 mg/gün) olması ile tanımlanır.

Mikroskobik albuminüri varlığının tespit edilmesi, yüksek risk grubunun belirlenmesi ve anjiopatik komplikasyonların erken dönemde yakalanması açısından faydalıdır.

### **1.1.12. Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları**

Gebelerin yaklaşık % 0.2 ila % 0.3'ü daha önceden diyabet tanısı almış iken, gestasyonel diyabetin görülme sıklığı % 2-3'tür. Bu Türkiye'de her yıl 15.000-75.000 diyabetik anne bebeği doğduğu anlamına gelir. 1950'li yıllarda gelişmiş ülkelerde % 50 gibi yüksek bir oranda olan gebelik diyabetine bağlı fetal mortalite, 1980'den sonra diyabetik gebelerin sıkı kontrolü sayesinde diyabetik olmayan annelerdeki ile aynı oranlara düşmüştür. Buna rağmen gebelik diyabetinde hâlâ bazı sorunlar sürmektedir. Bunlar konjenital malformasyonlar, RDS, erken doğum, akut ve kronik hipoksi, doğum travması ve asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi,

hipomagnezemi, polisitemi, hipertrofik ve konjestif kardiomyopati, gelişme geriliğidir.

#### **1.1.12.1. Diyabetik Anne Bebeklerinde Görülen Konjenital Malformasyonlar**

Kardiyovasküler Sistem:	Büyük arterlerin transpozisyonu VSD ASD Situs inversus
Santral sinir sistemi:	Anensefali Meningomyelosele Mikrosefali
İskelet sistemi:	Kaudal regresyon sendromu Spina bifida
Genitoüriner sistem:	Potter Sendromu Polikistik böbrek Çift üreter
Gastrointestinal sistem:	Trakeaözefagial fistül Barsak atrezisi İmperefor anüs

Nondiyabetik popülasyonda konjenital anomali riski % 2- 3'tür. Bu oran diyabetik gebelerde % 7-9'a çıkarken kötü kontrollü ya da ilerlemiş diyabette daha da artar. Diyabetik gebelerdeki malformasyonların konsepsiyondan sonraki 3-6 hafta içinde oluştuğu tahmin edilmektedir (35). Gebeliğin erken dönemlerinde oluşan bu malformasyonlar özgül ve bir kromozom bozukluğuna bağlı değildir. Birçok klinik araştırma perikonsepsiyonel dönemdeki maternal glukoz kontrolüyle malformasyon oluşumu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Greene ve ark.(36) 1.trimester HbA1c seviyesi ile major malformasyon arasındaki ilişkiyi araştırmış; HbA1c 9.3 ise malformasyon oranını % 3, HbA1c >14.4 ise malformasyon oranını % 40 olarak bildirmişlerdir. Buradan çıkan sonuç glukolize hemoglobin seviyesi ne kadar yüksekse, fetusun ciddi olarak etkilenme riski de o kadar fazladır. Ayrıca HbA1c seviyesi yükseldikçe, uterusu giden kandaki oksijen miktarında azalmaya bağlı olarak abortus ihtimali artmaktadır. Hipergliseminin embriyotoksik olan serbest oksijen radikallerini ortaya çıkardığı ve vitamin E gibi

antioksidanların bu olayı önleyeceği ileri sürülmektedir. Bu konjenital anomalilerden kaudal regresyon sendromu ve situs inversus, diyabetik gebelerde genel populusyona göre daha sık görülmektedir. Kaudal regresyon sendromu diyabetik anne infantlarında 250 kez daha sık görülmektedir (37, 38). Buna rağmen bu vakaların % 85'i diyabetle komplike olmayan gebeliklerde görülmektedir. Son yıllarda etkin tedavi yöntemleri ile konjenital malformasyon riski 4 misli azaltılmıştır.

#### **1.1.12.2. Makrozomi ve LGA ( large for gestational age )**

Gebelik yaşına göre iri bebek (LGA), doğum kilosunun gestasyonel yaşa göre 90'ncü persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır (39-41).

Makrozomi ise gestasyonel yaştan bağımsız 4000 gramın üzerindeki fetusu tanımlayan bir terminolojidir (43). Bebeğin iriliği, organların hem hücre sayısındaki artışından hem de hücre boyutu olarak büyümesinden kaynaklanmaktadır. Makrozomi multifaktöriyel etkilerle ortaya çıkar. Makrozomi oluşumunda Jovanovic-Peterson teorisi (44) ve Freinkel teorisi (45) üzerinde durulmaktadır. Fetusun gelişimi süresince hormon bağımlı ve hormon bağımsız iki mekanizma vardır. Hormon bağımlı gelişimde en önemli hormon insülidir. Hormon bağımsız mekanizmada ise plasenta ağırlığı, plasental membran yüzeyi, uterin ve umbilikal kan akımı, oksijen basıncı, glukoz ve aminoasit gibi substratlar rol oynar (46). Diyabetik anne fetuslarındaki hiperglisemi, maternal substrat artışı ve fetal hiperinsülinemiye bağlı olarak makrozomi ortaya çıkar. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adale, kalp, dalak, timus, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyunda benzer değişim görülmez (47). LGA fetusların USG takibinde en çok başvuru parametre fetal abdomen çevresidir. 30-33'üncü gebelik haftalarında, AC ölçüsünün, gebelik haftasına göre 90'ncü persantilin üzerinde olması veya fetal abdomenin haftada 1.2 cm üzerinde büyümesi % 84 sensitivite, % 85 spesifite ile makrozomiyi göstermektedir (48). Multiparite, daha önceden iri bebek doğurma hikayesi, gebelikte aşırı kilo alımı, postmatürite makrozomi riski ile ilişkili diğer faktörlerdir (49). Ayrıca epidemiyolojik olarak maternal boy uzunluğu da makrozomi için risk faktörüdür (50). Yapılan bir çalışmada, diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, 50 gr tarama testi ve 100 gr OGTT karşılaştırılmış ve 50

gr tarama testi yüksek, 100 gr OGTT'si normal olgularda makrozomik fetus doğurma ihtimali, 50 gr tarama testi sonucu normal olan gebelere göre yüksek bulunmuştur (51). Başka bir çalışmada da sadece tek değer OGTT yüksekliği olan gebe kadınlardaki makrozomi riski, testi normal olan olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (52). Devamlı normoglisemi sağlandığında makrozomi insidansının % 24'den % 9'a indiği görülmüştür (53). Makrozominin 4000 gr ve doğum ağırlığının 90'ıncı persantilin üstü kabul edilen başka bir çalışmada, bebeklerin % 8'i nondiyabetik, % 26'sı ise diyabetik anne bebekleri idi (54). Bazı en iri bebekleri, en sıkı kan şekeri kontrolünün sağlandığı gebelerin doğurduğu görülmüştür. Hiperinsülinemiye bağlı makrozomide farklı organların seçici olarak etkilendiği görülür. DAB'lerinin kas, karaciğer ve deri altı yağ dokuları büyürken, beyin büyümesi aşırı değildir. Konstitüsyonel olarak iri olan bebeklerde baş ve karın çevreleri göreceli olarak büyüktür ama aralarındaki oran bozulmamıştır. Organların diyabetik anne bebeklerinde birbirinden farklı büyüklükte olması doğum sırasında önemli bir sorun yaratır. Doğum eylemi başladığında normal boyutlardaki kafa doğum kanalına girip ilerledikten sonra kafaya oranla iri omuzlar pelvis giriminde sıkışıp kalır. Bu tür doğumlarda kalıcı brakial pleksus zedelenmesi oluşabilir. Bir çok obstetrisyen ACOG'unda önerdiği gibi tahmini ağırlık 4500 gr'ı aştığında sezeryan yapmaktadır (55). Langer ve ark.(56) 74.390 diyabetik olmayan ve 1589 diyabetik gebenin dosyasını incelemiş ve doğum ağırlığına göre 250 gramlık gruplara ayırmıştır. Sezeryanla doğum için 4250 gr eşik alındığında % 80 omuz distosisinin önleneceği bildirilmiştir. Prenatal dönemde annenin kan glukozu yakından takip edilir ve USG ile fetal biyometri takibi yapılırsa riskli doğumdan kaçınılıp sezeryanla doğum tercih edilmelidir. Makrozomi fetal ölüm riskini, artan oksijen ihtiyacının karşılanamaması sonucu gelişen hipoksi nedeniyle artırır (57-59).

### **1.1.12.3. SGA ( small for gestational age )**

Intrauterin gelişme geriliğinin diyabetik olmayan gebeliklerde % 3-7, diyabetik gebeliklerde ise % 20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hücre bölünmesinin bozulması ve sayısının azalması simetrik büyüme geriliğine neden olur. Damar hastalığı olan ( D-F sınıfı ) gebe diyabetiklerde büyüme geriliği umblikal kan akımının azalmasına bağlıdır.

#### **1.1.12.4. Hipertrofik Kardiyomiyopati**

Makrozomik diyabetik anne bebeklerine özgü bir durumdur. Fetal hiperinsülinizmin miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı, böylece septal hipertrofiye neden olduğu ileri sürülmektedir (60,61). Septumda hipertrofi, buna bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve sol ventrikül çıkımında tıkanıklık görülebilir. Ventrikül boşlukları sıklıkla küçüktür (62). Bu nedenle pek çok diyabetik anne bebeğinde konjenital kalp yetmezliği olmamasına karşın kalp yetmezliği görülür, kendiliğinden 8-12 hafta içinde düzelir.

#### **1.1.12.5. RDS**

Diyabetik anne bebeklerinde 5-6 kat fazla görülür. Akciğer matürasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize eder. Bunu glikokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipit sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Amnion sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren L/S (lesitin/sfingomiyelin) indeksi diyabetik gebelerde % 20 yalancı pozitiflik verebileceğinden, amnion sıvısında fosfatidil gliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Dikkatli metabolik kontrol sağlanan diyabetik gebeliklerde fetal akciğer matüritesinin normal bir hızda geliştiği ve RDS insidansının artmadığı gösterilmiştir. Fosfatidil gliserol konsantrasyonları, hem matür (L/S oranı 2 ya da daha fazla) hem de matür olmayan (2'den az) L/S oranlarının prediktif değerini artırmıştır. Bu nedenle diyabetik gebelerde fetal akciğer matüritesinin tayininde fosfatidil gliserol, L/S tayininden daha üstündür (63).

#### **1.1.12.6. Hipoglisemi**

Doğum sonu ilk 72 saatte kan glukozunun prematürelde 20 mg/dl, term bebeklerde 30 mg/dl'nin, 72 saatten sonra da 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak değerlendirilir. Doğumdan sonra göbek kordonunun klemplenmesiyle beraber anneden çocuğa glukoz transferi birden durur. Çocukta hiperinsülinemi nedeniyle kan şekeri değerleri ilk iki saatte düşer ve daha sonra yükselmeye başlayıp stabilize olur. Hipoglisemi hemen tespit ve tedavi edilmelidir. Çünkü uzamış hipoglisemi çocukluk ve erişkin hayatta bariz bir şekilde santral sinir sistemi anormallikleriyle ilişkilidir.

#### **1.1.12.7. Hipokalsemi ve Hipomagnezemi**

Serum Ca değerinin 7 mg/dl ++ veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl altında oluğu hipokalsemi olarak kabul edilir. Hipokalsemi DAB'nin yaklaşık yarısında ve erken dönemde görülür. Hipokalsemisi olan bebeklerin % 10'luk kalsiyum glukonatla tedavi edilmesi gereklidir. Hipokalsemili bebeklerin sıklıkla Mg seviyelerinin de düşük olduğu görülür (64).

#### **1.1.12.8. Hematolojik Problemler**

Hiperbilirubinemi: DAB'lerinde indirekt hiperbilirubinemiye oldukça sıklıkla rastlanır ( % 20-30 ). Bunun nedeni de büyük ihtimalle in utero yüksek olan hematokrit değeri olmasından kaynaklanmaktadır. Bu grup yenidoğanlarda, eritrositlerin hızlı yıkımı sarılık riskini artırır (65). Bu sarılık genelde hafif olup hidrasyon ve ultraviyole tedavide yeterlidir.

Polisitemi: Diyabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetmezliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoetin artmıştır. Artan eritropoetin % 20-40 olguda polisitemi ve hiperviskositeye neden olmaktadır. Hematokritin % 60'ın üzerinde olması polisitemi olarak değerlendirilir.

#### **1.1.12.9. Perinatal Mortalite**

Diyabetik kontrolünün sağlanması ile 1970'lerin başında intrauterin eksitus insidansı % 12 iken, günümüzde % 0.4'e indirilmiştir. Sebep tam olarak bilinmese de ketoasidozla birlikte ketodiyabetik kontrole bağlıdır. Ek olarak vaskülopatisi olan diyabetik annedeki plasental yetmezlikte ölüm nedeni olabilir. Diyabetik annelerin bebeklerinde perinatal mortalite genel obstetrik popülasyonun 2 katı kadardır. Annenin glisemik kontrolünün kötü olması progresif fetal hipoksemi, asidoz ve fetal lme yol açmaktadır. Hiperglisemi süresince USG ile fetal monitörizasyonda, anne plazma glukoz seviyesinin 120 mg/dl' yi geçtiği durumlarda fetal hareketlerin önemli lde azaldığı gözlenmiştir.

Diyabetik anne bebeklerini ileride diyabet gelişimi yönünden izleyen araştırmacılar, diyabetik olmayan annelerin bebeklerine göre 20 kez daha sıklıkla diyabet geliştiğini bildirmişlerdir.

#### **1.1.13. Gestasyonel Diyabetes Mellitste Tarama ve Tanı Testleri**

Amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Önceleri tarama için sadece gebenin özgeçmişi ve aile hikayesi kullanılıyordu. Sadece

hikayeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66).

Gestasyonel diyabetes mellitus için en erken, en basit tarama testi anamnez almaktır.

Öyküdeki risk faktörlerinin prevalansını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlar genellikle ailede diyabet hikayesi, daha önce makrozomik bebek ve kötü obstetrik anamnezdır. Popülasyon taramalarında O'Sullivan ve ark.(67) GDM saptanan kadınların %53'ünde öyküde risk faktörü saptamıştır. Benzer şekilde, Marquette ve ark.(68) ise %50 olarak bulmuşlardır. Coustan ve ark.(66) tarama yapılmış 6214 gebe kadında, öykünün GDM tanısı için sensitivitesini %56 olarak saptamıştır.

Bu çalışmalar GDM 'li hastaların yaklaşık %50' sinde öyküde risk faktörü olmadığını ve eğer öykü tarama testi olarak alınırsa bu hastaların gözden kaçacağını göstermektedir.

O'Sullivan ve ark.(17), hikâye almaya karşılık daha sensitif bir yöntem geliştirmiş ve 50 gram glukozu oral verdikten 1 saat sonra, Somogy Nelson metoduyla venöz kanda glukoz tayini yapmıştır. Buna göre 50 gram glukoz yükleme testi sonucu 130 mg/dL'nin üzerinde olanlara 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak kesin tanıya gidilmiştir. Bu çalışmada testin 130 mg/dL eşik değerinden %79 sensitivite, %87 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

Günümüzde kan glukoz ölçümü için venöz kan yerine venöz plazma kullanılmaktadır. Venöz plazma değeri, tam kandan %14 daha yüksektir. Ayrıca Somogy-Nelson metodu da değiştirilmiş ve glukoz oksidaz veya heksokinaz metoduna geçilmiştir. ADA (American Diabetes Association) ve ACOG yayınladığı bildiri de eşik değeri 140 mg/dL olarak, selektif taramayı önermiştir (69,70).

1990 yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50gr 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 aşık hale gelmesidir. Çalışmamızda 140 mg/dl eşik değeri esas alınmıştır.

Tanıda amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir yöntemin ortaya konmasıdır. Tanı konusunda ilk kez 1964'de yayınlanan O' Sullivan ve ark. (71, 72) uyguladığı yöntemde; 2. ve 3. trimesterdeki gebelere 50gr glukoz tarama testi, daha sonra 130 mg/dL'den yüksek çıkan gebelere 100gr 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 (Tablo 2).

**Tablo 2.** Q'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri\*

Saat	Değer (Q'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

\*Gestasyonel Diayabetes Mellitüs tanısı için 2 veya daha fazla anormal değeri olmalıdır.

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 ark. kriterlerine uyarlama yapmışlardır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler\*

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

\*Gestasyonel Diayabetes Mellitüs tanısı için 2 veya daha fazla anormal değeri olmalıdır.

Daha sonra spesifik enzimatik yöntemler (glukoz oksidaz ve heksokinaz) ise hızla kullanıma girmiştir. Carpenter ve Coustan (73), plazmada glukoz oksidaz yoluyla kan glukozunu değerlendirmişlerdir. Carpenter ve Coustan'ın önerdiği bu kriterler Tablo 4'te görülmektedir.

**Tablo 4.** Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri\*

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

\*Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı için 2 veya daha fazla anormal değer olmalıdır.

Çok sayıda araştırmacı OGTT 'de iki veya daha fazla anormal değer varlığında GDM tanısı konulmasını önermektedir. Tek değer anormalliğinde çoğunluğun görüşü 4 hafta sonra testin tekrar edilmesi yönündedir.

1998'de Fourth International Workshop-Conference tarafından GDM tanısında Carpenter ve Coustan kriterlerinin kullanılmasını önermiştir. Bu konferansta açlık serum glukozunun 126mg/dL'den büyük olması durumunda, ileri araştırma önerilmiştir. ADA tarafından önerilen tarama algoritmi de bu konferansın kriterlerini kullanmaktadır (74).

100 gr OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (75,76).

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, tablo 2 deki kan glukozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur (77,78).

100 gr OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT'de tek değerde anormallik saptanırsa 32'inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastaların GDM hastaları gibi davrandığını ve makrozomi riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur.

100 gr OGTT bulantı ve kusma gibi nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gr glukoz ile intravenöz glukoz tolerans testi (% 50'lik glukoz solüsyonundan 50 ml) yapılabilir.

#### **1.1.14. GDM'de Tedavi Prensipleri**

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glukoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutabilmektir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Sadece AKŞ değerlerinin değil postprandiyal glukoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Postprandiyal hipergliseminin preprandiyal hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında postprandiyal 1.saat glukoz değerleri 120-140 mg / dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir. (79,80,81). ACOG 1994 bülteninde açlık plazma glukozunun 105 mg/dl ve postprandiyal ( 2.saat ) plazma glukozunun 120 mg/dl olarak hedeflenmesini önermiştir. 1998'de Fourth International Workshop Conference'da hedef açlık plazma glukoz seviyesi değiştirilerek 95 mg/dl olması, postprandiyal 1. saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında tutulması önerilmiştir (82). ADA 1999'da aynı önerilerde bulunmuştur. Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

##### **1.1.14.1. Diyet**

Diyet ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glukozunu kontrol altında tutarken, açlık ketozuna sebep olmadan anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlayabilmektir.

Diyet; % 50-55 kompleks karbonhidrat, % 20-30 özellikle doymamış ( poliansatüre ) yağ ( % 10 doymuş yağ asitleri ), % 20-30 protein ve yüksek oranda fibril içerecek şekilde planlanır. Basit sekerler, kolesterol ve doymuş yağlardan kaçınılmalıdır. Total kalorisinin % 24'ü kahvaltıda , % 30'u öğlen yemeğinde, % 33'ü akşam yemeğinde ve % 13'ü de öğünler arasında verilmek üzere planlanır (83). Diyet ile maternal glukoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşük beklenir. Diyet

tedavisi esas olarak insüline karşı periferik cevabı güçlendirmek içindir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmakta ve GDM olgularının yaklaşık % 60-80'inin obez olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda az miktarda kilo kaybının bile olumlu etkisi vardır. Diyet tedavisinin insülin hassasiyetini artırıcı etkisinin görülebilmesi için ortalama iki haftaya ihtiyaç vardır. Diyabetik gebeliklerde ketonların fetusta nörolojik ve entellektüel problemler yaratabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Gece boyunca açlık sonrası % 10-20 gebede ketonüri görülmekte ve bebeği açlıktan korumaktadır. Açlıktan kaynaklı ketonemi ile kontrolsüz diyabet sonrası gelişen ketonemi arasında fark vardır. Yapılan iki çalışma da açlıktan değil hiperglisemiden kaynaklı ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir (84,85). Tüm gebelik boyunca diyabetik annelerin kilo alımı 7.5-10kg ile sınırlı kalırsa perinatal mortalite düşüktür. Gebeye verilecek total kalori aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Boy } 2(\text{ m }) \times 27 = \text{İdeal kilo}$$

$$\text{İdeal kilo} \times 35 = \text{Günlük total ideal kalori}$$

Hastaların 3 ana öğün, 3 ara öğün şeklinde diyetleri ayarlanır.

**Tablo 5.** Diyabetik gebeler için önerilen günlük kalori alımı

İdeal kilo ile ilişkili olarak mevcut vücut ağırlığı	Günlük kalori alımı(kcal/kg)
<%80-90	36-40
%80-120	30
%120-150	24
>%150	12-18

#### 1.1.14.2.Egzersiz

Tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Egzersiz ile maternal glukoz seviyesi düşer, hepatik glukoz yapımı ve klirensi düzenlenir (86). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glukoz konsantrasyonları izlenmiştir (87). Egzersizin glukoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar.

### 1.1.14.3.İlaç Tedavisi

İnsülin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfedilmiş ve kısa bir süre sonra DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnsülin plasentayı geçmez ve fetüsü etkilemez.

İnsülin tedavisinin etkinliğindeki hedefler fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir.

Önceleri açlık plazma glukozu 105 mg/dl üzerinde olduğunda insülin tedavisi başlanırken, yapılan çalışmalar açlık glukoz değerinin 95 mg/dl üzerinde olduğu olgularda da insülin sekresyonunun az olduğunu ve daha sık fetal makrozomiyle karşılaşıldığını göstermiş ve insülin bağlama eşik değeri 95 mg/dl olarak kabul edilmiştir. İnsülin, iyi bir glisemik kontrol sağlamasının yanında makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilen maternal kandaki lösin, serin, alanin gibi aminoasitlerin yükselmesini de önler.

Gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glukoz düzeyinden sonra arttığı henüz tam olarak belirlenememiştir. GDM'li hastalarda insülin tedavi protokolu preprandiyalden çok postprandiyal kan şekeri profiline göre yapılırsa glukoz düzeyleri daha iyi kontrol edilir ve neonatal hipoglisemi, makrozomi ve sezeryan ile doğum riski azalır.

İnsülin 3 farklı formulasyonda bulunur: Kısa etkili (regüler ve semilente), orta etkili (lente ve NPH) ve uzun etkili (ultralente). Hızlı etkili insülinler yemek sonrası glukoz yükselmelerini önlemek için kullanılır. Orta etkili insülin olan NPH ise uygulandığı subkutan bölgeden salınarak kan sekerini daha uzun bir süre kontrol edebilir. Uzun etkili insülinler ise karaciğerde glukoz yapımını baskılayarak etki gösterirler. Yeni bir insülin formu olan insülin lispro yemeklerden hemen önce uygulanmaktadır (Regüler insülin ise yemekten 30 dk önce uygulanmalıdır). İnsülin lispronun GDM olan gebelerde kullanımıyla hem daha az hipoglisemik epizod izlenmiş hem de diğer insülin formülasyonları kadar iyi bir glisemik kontrol sağlanmıştır.

İnsülin tedavisinde hedeflenen plazma glukoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 60-105mg/dl, postprandiyal <120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir (88).

### 1.1.14.3.1.İnsülin Tedavi Protokolü

Başlangıç dozu genellikle gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Gebelik haftasına göre insülin dozu tabloda belirtilmiştir. Haftalık plazma glukoz ölçümlerine göre doz arttırılabilir (89,90).

**Tablo 6.**Gebelik haftasına göre insülin dozları

Gebelik haftası	İnsülin dozu
<18	0,7 Ü/kg
18-26	0,8 Ü/kg
26-36	0,9 Ü/kg
36-40	1 Ü/kg

İnsülin, günde birkaç kez olmak üzere subkutan olarak uygulanır. Günde kaç kez yapılması gerektiği, başlanan tedavi protokolüne göre elde edilen kan şekeri değerleri göz önüne alınarak belirlenir. İnsülin, 2'li, 3'lü, 4'lü protokoller şeklinde uygulanabilir.

#### **2'li protokol:**

Total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Sabah dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülinidir. Total akşamki insülin dozunun yarısı NPH, yarısı da kristalize insülinidir.

#### **3'lü protokol:**

Total doz ve uygulaması 2'li protokoldeki gibi olup sadece akşamki NPH insülin dozu, gece yatarken yapılır.

#### **4'lü protokol:**

Burada hesaplanan günlük total kristalize insülin dozu 3 eşit parçaya bölünerek sabah, öğle ve akşam öğünlerinden önce yapılmak üzere ayarlanır. Yine akşam için hesaplanan NPH dozu gece yatarken yapılır.

Haftalık AKŞ, TKŞ ( PP2'nci saat ) takipleri istenen düzeylere (AKŞ;60-90 mg/dl, PP2'nci saat < 120 mg/dl) inmiyorsa insülin dozu % 10-15 oranında arttırılır. İnsülin, yemeklerden 30 dk önce sc enjekte edilir.

### 1.1.14.3.2.GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler

Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisinde oral hipoglisemik ajanların rolü sınırlıdır. Kullanılmalarına potansiyel teratojenik etkilerinden dolayı yıllardır

karşı çıkmıştır. Bu grup ilaçların, gebelikte, yeni doğanda uzun süren hipoglisemiye neden olduklarından dolayı kullanılmamaları gerektiği sonucu çıkarılmıştır.

Oral anti hiperglisemik ajanlar, USA ve Avrupa ülkelerinde gebelikte kullanılmamasına rağmen tip 2 diyabet insidansının daha fazla olduğu Güney Afrika, Hindistan, Meksika ve Orta Doğu ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır

### **1.1.15.Doğum Sonrası GDM’li Hastalar**

Gestasyonel diyabetes mellituslu pek çok kadında glukoz toleransı doğum sonrası normale döner. Ancak bazı hastalarda diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı devam eder. Gebelik sırasında bu glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmeyeceğini saptamak için postpartum 6 hafta sonra 75 gr glukoz ile yükleme yapılarak, AKŞ ve 30 dk aralarla, 2 saat boyunca venöz plazma glukoz değerleri ölçülür. Seviyeler normal ise yıllık tekrar yapılır.

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

### **1.2.Kisspeptinler**

Kisspeptinler , Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal’de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir. Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanoma metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü “metastin” (aka kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir (91).

Daha sonraları kisspeptin-54’ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden “kisspeptinler” adı verilmiştir. Bu ürünlerin hepsi GPR54 reseptörüne bağlanıp aktive etmektedirler (92). GPR54 ve ligandı ilk olarak kanser araştırmaları yapan bir grup biyolog tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri ve melanomalarda tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu

gösterilmiştir. Kiss sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya’da keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss çikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir (93-95).

Kisspeptin’in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol (1,4,5) trisfosfat ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar, ERK ve p38 mitojen-aktive protein kinaz yolu aktive olur (96-99).

Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (100).

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıtı içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal’inde Arg-Phe-NH<sub>2</sub> motifi bulunur (92,101,102).

### **1.2.1.Hamilelikte Kisspeptin Sentezi**

Kisspeptin’in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (2,3).

Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin konsantrasyonu 1,3 pmol/L olarak bulunmuştur. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L olarak saptanmıştır. Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeye (7,6 pmol/L) döndüğü bildirilmiştir (103).

Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir (103-105).

### **1.2.2.Kisspeptinlerin Etkileri**

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir.Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir (4,5).

Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir . Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10 un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir .

Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürölmüştür (106).

Periferel dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini açarak ve/veya direk GnRH nöronları üzerine etki ederek fonksiyonlarını göstermektedirler (107) 2003 yılında Seminara ve ark. plasental kaynaklı kisspeptinlerin hamilelikte yüksek seks steroidi düzeyine rağmen gonadotropin sekresyonunun devam etmesinden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir. Farklı bir grup araştırmacı ise son zamanlardaki çalışmalarının sonucunda hamilelikteki yüksek kisspeptin düzeyinin GPR54'ü desensitize ederek hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) aksı baskıladığını düşünmektedirler (108).

### **1.2.3.Kisspeptinlerin Diğer Etkileri**

Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünölmektedir (109).

Gottsche ve ark.(110) beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler Arc nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur. De Roux ve ark.(111) yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdır. Bunlardan çok kısa bir süre sonra Funes ve ark. kendi GPR54 KO farelerinde de aynı fenotipik özellikleri gözlediklerini bildirmişlerdir.

Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve ergenliğe geçişte moleküler bir koridor gibi davrandığını göstermektedir.

GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu özelliğinden dolayı kisspeptin-54 metastin olarak da bilinmektedir. Bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinaz'ı

indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar.

Vücut-kitle indeksi ve beslenme, ergenlik yaşının belirlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Leptin sinyalizasyonundaki bozukluklar ( reseptör ve peptid düzeyindeki) obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur. Leptin eksikliği olan farelerin arkuat (Arc.) nükleusundaki Kiss-1 mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir (112). Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği fakat insülin replasmanının ise hiç bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (113). Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir (107). Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir (114).

Navarro ve ark.(120) seks steroidlerinin (östrojen (E), testosteron (T)) hipotalamustaki Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu araştırmacıların hipotezine göre dolaşımdaki artmış E ve T düzeyleri Arc. nükleusta kisspeptinlerin ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederek GnRH nöronlarından GnRH salınımını azaltır. Dolaşımdaki E ve T düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalkar ve Arc. nükleusta kisspeptin sentezi uyarılır, böylece GnRH salınımı artar. Smith ve ark.(116) yaptıkları çalışma bu hipotezi çürütmektedir, bu araştırmacılar seks steroidlerinin beynin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA ekspresyonunu indüklerken bazı bölgelerde bu ekspresyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Erkek farelerle yapılan çalışmada testosteronun Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ederken AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir. Arc. nükleustaki steroid-bağımlı inhibisyona hem androjen reseptörünün (AR) hemde östrojen reseptör- $\alpha$  ( $ER_{\alpha}$ ) nın birlikte eşlik ettiği düşünülmektedir. Arc. nükleustaki AR'ü Kiss-1 mRNA'ları ile %65 kolokalizasyon gösterirken,  $ER_{\alpha}$  %88 oranında kolokalizasyon gösterir. Buna karşın AVPV'da T bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonuna ise, T aromatisasyonu sonrasında,  $ER_{\alpha}$  nın

eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu iki bölgede T'nun Kiss-1 mRNA ekspresyonu üzerine olan karşıt etkileri AR ve ER'nin bu iki nükleustaki ekspresyonlarının farklı olması ile açıklanabilir. Dişi farelerde de E, Kiss-1 mRNA ekspresyonunu Arc nükleusta inhibe ederken AVPV'da ise indüklemektedir. Dişilerde bütün Kiss-1 hücreleri hemen hemen ER $\alpha$ 'ya sahipken %25-30'luk bir kısmı ise ER $\beta$  içermektedir (116).

Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması HPG aksta Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arc nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif feedback regülasyon merkezi olarak, AVPV ise dişilerdeki LH dalgasından sorumlu pozitif feedback regülasyon merkezi olarak görev yapar

AVPV dişilerde erkeklerdekinden daha büyüktür. Hatta AVPV'daki nöronların GnRH nöronları ile sinaps yaptığı düşünülmektedir. AVPV'da ER $\alpha,\beta$  ve PR bol miktarda bulunur. Bunlar ligandları ile bağlandıklarında LH sekresyonunu arttırarak LH dalgasına neden olurlar. Dişilerde E-bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonu preovülasyondaki GnRH/LH dalgasında da rol oynuyor olabilir (117). AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonu dişilerde erkeklerdekinden daha fazladır. Bu da AVPV'daki kisspeptin nöronlarının görevinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini işaret eder. Bu nöronların, dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AVPV'dan farklı olarak Arc nükleustaki Kiss-1 mRNA düzeyi dişilerde ve erkeklerde aynıdır. Bu da Arc nükleustaki kisspeptin nöronlarının dişilerdeki ve erkeklerdeki görevinin aynı olduğunu işaret etmektedir. Bu bölgede gonadotropin sekresyonunun gonadal steroidler tarafından negatif feedback inhibisyonunda kisspeptinlerin görev aldığı ifade edilmektedir (117).

Kisspeptinlerin anti-metastatik özelliği vardır. Bu alandaki çalışmalar bize metastaza neden olan moleküler sinyallerin anlaşılmasında ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde yol gösterecektir.

Plasenta tarafından üretilen kisspeptinlerin araştırılması, implantasyon ve plasenta biyolojisini anlamamıza yardımcı olacak ve ayrıca preeklampsia ve plasenta previa gibi gebelik komplikasyonlarının tedavisinde yeni yaklaşımların oluşmasına katkıda bulunacaktır.

Kiss-1 ve GPR54 reseptörünün reproduktif nöroendokrinolojideki rollerinin

araştırılması bugüne kadar açıklanamamış birçok mekanizmanın çözülmesine yardımcı olacaktır.

Gestasyonel diyabetes mellitusun fizyopatolojisinde; Gebelikte seviyeleri artan HPL,GH,kortizol progesteron, prolaktin, insülin rezistansı ve insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler ve bunlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır.Bununla birlikte tüm gebelerde gestasyonel diyabet oluşmaması fizyopatolojide farklı mekanizmaların veya moleküllerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir.Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir (4,5). Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir . Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10 un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir (4, 5).

Bu çalışma ile Sağlıklı gebeler ile GDM li gebeler plazma Kisspeptin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etyolojisinde kisspeptinlerin rölü olup olmadığı araştırılmıştır.

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2009- Nisan 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurul onayı alındıktan sonra FÜBAP tarafından (proje no1856 , onay tarihi; 07.10.2009) desteklenmiştir. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı

### 2.1.Grupların Belirlenmesi

Çalışmaya 18-35 yaş arası ve 24-28. gebelik haftalarında olan hastalar dahil edildi. Olgular iki gruba ayrıldı.

Çalışma Grubu (n:20): Gestasyonel diabet tanısı konulan hastalar

Kontrol Grubu (n:20): Tamamen sağlıklı gebeler

Çalışma öncesinde olgulara konu hakkında ayrıntılı bilgi verildi yazılı onayları alındı.

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

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi, gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), SAT tespit edilecek , kan basıncı ölçülerek kayıtları tutuldu.

### 2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar

Yapılan incelemelerde tiroid disfonksiyonu, pregestasyonel diyabet ,karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, gastrik yada 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 Örneklerin Toplanması**

Kan örnekleri, 24-28.gebelik haftasında bulunan tüm olgularda ilk vizitte sabah saat 09<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> arasında alındı. Hastaların rutin biyokimyasal parametrelerin çalışılması için biyokimya tüplerine; 5 mL kan örneği; kisspeptin düzeyleri için ise 2 ‘şer mL kan örnekleri aprotinin eklenmiş EDTA lı tüplere alındı. Tüm kan örnekleri 2500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek rutin analizler ve kisspeptin düzeyleri çalışıldı. Kisspeptin düzeyleri çalışılincaya kadar plazma örnekleri -70 °C’ de derin dondurucuda saklandı. Kisspeptin düzeyleri; Phoenix Pharmaceuticals, INC. Human kisspeptin-Eliza kiti kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

### **2.4. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler**

Laboratuvar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk vizite (tanı konulduğunda) kisspeptin, glukoz, açlık plazma insülini, kortizol, GH, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), sT4 (serbest tiroksin), trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, HbA<sub>1</sub>C, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) , TİT (tam idrar tetkiki) için idrar örnekleri alındı.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen kisspeptin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı.

### **2.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-u testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamıza 18-35 yaş arası ve 24-28. gestasyonel haftasında toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışma grubu (gestasyonel diyabetli hastalar) (n20) ,Kontrol grubu (sağlıklı gebeler) (n20). Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında yaş ,gebelik haftası,Troid fonksiyon testleri(T3,T4,TSH),boy ,kilo ve BMI açısından istatistiksel fark belirlenemedi (  $p>0.05$ ).

Çalışma grubunun yaş,gestasyonel hafta, Kiss-10, Kiss-13, GH, kortizol, insülin, trigiserit, hdl, ldl, vldl,HbA1c, kolesterol seviyeleri ortalama ve standart deviasyonları tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.**Çalışma grubu biyokimyasal değerler.

	Ortalama
Yaş	29.85±3.26
Gestasyonel hafta	25.70±0.86
Kiss-10 (pg/mL)	682.50±184.44
Kiss-13 (pg/mL)	983±699.36
GH (ng/mL)	1.24±0.7
Kortizol (ug/dL)	19.61±4.67
İnsulin (uIU/mL)	5.42±4.59
Trigliserit (	158.30±59.15
Kolesterol (mg/dL)	185.70±32.82
HDL (mg/dL)	45.50±9.39
LDL (mg/dL)	108.65±21.77
VLDL (mg/dL)	28.95±11.55
HbA1c (%)	5.57±0.84

Kontrol grubu yaş,gestasyonel hafta, Kiss-10, Kiss-13, GH, kortizol, insülin, trigiserit, hdl, ldl, vldl, HbA1c, kolesterol seviyelerinin ortalama ve standart deviasyonları tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Kontrol grubu biyokimyasal değerler.

	<b>Ortalama</b>
Yaş	28±5.47
Gestasyonel hafta	25.65±1.13
Kiss-10 (pg/mL)	1063±658
Kiss-13 (pg/mL)	1334±613.84
GH (ng/mL)	1.24±1.35
Kortizol (ug/dL)	22.97±6.89
İnsulin (uIU/mL)	15.97±15.61
Trigliserit (mg/dL)	141.55±69.28
Kolesterol (mg/dL)	172±37.31
HDL (mg/dL)	55±15.46
LDL (mg/dL)	124.65±37.97
VLDL (mg/dL)	32.55±17.27
HbA1c (%)	5.05±0.26

Tablo 9’da belirtildiği gibi kisspeptin-10 ve kisspeptin-13 düzeyleri çalışma grubunda anlamlı olarak düşük belirlendi ( $p<0,05$ ).Özellikle kisspeptin-10 da ileri düzeyde anlamlıydı ( $p=0.004$ ).

**Tablo 9.** Plazma kisspeptin düzeyleri (Mann-Whitney test)

	<b>alışma grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
	<b>(n= 20)</b>	<b>(n=20)</b>	<b>Değeri</b>
<b>KİSSPEPTİN–10</b> pg/mL	682,5±184	1063±658	<b>0,004</b>
<b>KİSSPEPTİN–13</b> pg/mL	983±699	1334±613	<b>0,024</b>

Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde Kisspeptin-10 ile insülin ( $r:0,008$ ) ve HDL ( $r:0,009$ ) arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.

Kontrol grubunda yapılan korelasyon testinde Kisspeptin-10 ile kisspeptin-13 arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon belirlenirken( $r 0.001$ ), çalışma grubunda bu korelasyon tespit edilmedi.

Gruplar arası karşılaştırmada çalışma grubunda insülin seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ) ( tablo10 ).

**Tablo 10.**Gruplar arası insülin karşılaştırılması.

	<b>Çalışma grubu (n= 20)</b>	<b>Kontrol grubu(n=20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>İNSÜLİN</b> uIU/ml	5,42±4,5	15,97±15,61	<b>0,002</b>

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda plazma kisspeptin-10 ve kisspeptin-13 düzeyleri, çalışma grubunda anlamlı olarak düşük belirlendi ( $p<0.05$ ). Özellikle Kisspeptin-10'daki azalma ileri düzeyde anlamlıydı ( $p=0.004$ ). Kontrol grubunda Kisspeptin-10 ile kisspeptin-13 arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon belirlenirken ( $r 0.001$ ), çalışma grubunda bu korelasyon tespit edilmedi.

Yemek sonrası insülin sekresyonunun birinci fazında, yemeğin başlangıcındaki bir kaç dakika içinde, daha kan glukozu yükselmeden başlar. Depolanmış insülin süratle salınır ve karaciğerin glikojeni glukozla dönüştürmesini engeller. Bu faz 5-10 dakika kadar sürer, depo edilmiş hormonun bitmesiyle sonlanır. GDM de yetersiz insülin salınım olduğu tespit edilmiştir (118, 119). Bu azalmanın insülin 1.faz cevabında olduğu belirlenmiştir (120-122). Çalışmamızda insülin seviyelerini çalışma grubunda düşük olarak tespit edildi, bu bulgu literatürle uyumluydu.

Gestasyonel diyabetes mellitusun fizyopatolojisinde; Gebelikte seviyeleri artan HPL, GH, kortizol progesteron, prolaktin, insülin rezistansı ve insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler ve bunlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır. Bununla birlikte tüm gebelerde gestasyonel diyabet oluşmaması fizyopatolojide farklı mekanizmaların veya moleküllerin rol oynadığını düşündürmektedir. Gebelik glukoz toleransında bozulma ve insülinin periferik rezistansı ile karakterizedir. Gebelikte insülin sensitivitesinde % 40 ile %70 oranında azaldığı bildirilmektedir (120-121). İnsülin rezistansı gebelikte seviyeleri artan prolaktin, HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu ile paralellik gösterir. Maternal insülin rezistansına adaptasyon pankreas hücrelerinden artmış insülin salınımı ile sağlanmaya çalışılır. Bu adaptasyon pankreas adacıklarında artmış insülin sentezi, glukozla bağlı insülin sekresyonunda artış, pankreas beta hücre kitlesinde ve gap-junktional bağlantılarda artış, glukoz metabolizması ve cAMP metabolizmasında artış ile sağlanmaya çalışılır. Adaptasyonda bu hormonların rolleri olduğu belirtilmektedir (122-125). Gebelerin %97-98'inde insülin rezistansı tolere edilebilirken %2-3'ünde bu tolere edilemez ve gestasyonel diyabet gelişir (119, 122-125).Yapılan çalışmalarda eğer bu adaptasyona

cevap yeterli olmazsa gestasyonel diyabetes mellitus gelişebileceği yönünde fikirler ortaya atılmıştır (122-125). Çalışmamızda, çalışma grubunda insülin seviyelerini kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi. Nihayet yapılan çalışmalarda insülin sekresyonu GDM de azaldığı tespit edilmiştir (119, 122, 125). Kisspeptin'in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamilelikte kisspeptinlerin yaklaşık 7000 kat arttığı tespit edilmiştir.(103-105) Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır (103, 104, 105). Çalışmamızda, çalışma grubunda insülin seviyelerini düşük belirlenmesi, kisspeptin-10 seviyelerinin düşük belirlenmesi, kontrol grubunda kisspeptin 10 ile insülin arasında pozitif korelasyon olması çalışma grubunda bu korelasyonun olmaması, kisspeptinlerin gebelikte önemli ölçüde arttığı düşünüldüğünde; Gestasyonel diyabet gelişiminde kisspeptinlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Pankreas adacıklarında GPR54 reseptörünün ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir . Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10 un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmedeği tespit edilmiştir. Bu deneysel çalışmalarda bunların insülin salınımı 1.fazında etkiledikleri düşünülmektedir. GDM de insülin salınım defekti olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir. Çalışmamızda, çalışma grubunda kisspeptin-10 ve kisspeptin-13 plazma seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düşük belirlendi ( $p<0.05$ ). Özellikle kisspeptin-10 daki azalma istatistiksel olarak daha anlamlıydı ( $p=0.004$ ). Kisspeptin-10 un insülin salınımı üzerinde stimülasyon etkisi olduğundan bu bulgu gestasyonel diyabetes mellitusta kisspeptinlerin rolleri olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Ayrıca pankreasta gebelikte meydana gelen adaptasyon mekanizmalarında HPL,östrojen progesteron ,büyüme hormonu ,kortizol gibi kisspeptinlerinde rolleri

olabilir. Çalışmamızda kisspeptinleri düşük olarak belirlendi ayrıca insülin salınımının bozulduğu belirlendi. İnsülin salınımının artması gebelikte pankreasta meydana gelen adaptasyon mekanizmalarından biridir. Kisspeptinler bu mekanizmada rol oynayabilirler. Dolayısıyla kisspeptinleri düşük bulmamız bu fikrimizi desteklemektedir. Pankreasta meydana gelen diğer adaptasyon mekanizmalarında kisspeptinlerin rolleri olabilir bu konuda ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır. İnsanlarda GDM de Kisspeptin ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığından kisspeptinlerin gebelikte seviyelerinin düşmesi GDM nin ortaya çıkmasını tetiklediği spekülasyonları yapılabilir.

Kisspeptin-10 ile insülin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirlendi. Bu korelasyon kisspeptin-10'un insülin sekresyonu üzerinde stimülasyon etkilerinin olduğunu göstermektedir. Nitekim deneysel çalışmalarda Kisspeptin-10 un insülin salınımı üzerinde stimülasyon etkisi olduğu belirlenmiştir (5). Bu stimülasyon etkinin nasıl yaptığı henüz bilinmemektedir bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Kisspeptin-13 ile insülin arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Çalışma grubunda kisspeptin-13 düşük olarak belirlenmiştir. Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda kisspeptin-13 ün insülin salınımını bozduğu belirlenmiştir (4). Ancak biz çalışmamızda kisspeptin-13 ü düşük olarak belirlememize rağmen insülin ile kisspeptin-13 arasında bir korelasyon tespit etmedik. Bu çalışma bu bakımdan insanlarda yapılan ilk çalışmadır. Bu durum insan ve ratlarda türlerden dolayı kaynaklanan farklardan olabileceği düşünülebilir.

Normal gebelerde kisspeptin-10 ile kisspeptin-13 arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilirken, gestasyonel diyabetes mellitusta bu korelasyonun olmadığını bozulduğunu belirledik. Kisspeptin-10 un insülin salınımını artırdığı kisspeptin-13 ün ise azalttığı düşünüldüğünde bu ilişkinin bozulması diyabet gelişim üzerinde rolleri olabileceği fikrini desteklemektedir. Kisspeptinler arasında bu ilişki normal gebelerde gösterilmesi, ancak gestasyonel diyabette bu ilişkinin bozulması kisspeptinlerin insülin salınımını etkilediği çalışmalarını desteklemektedir ki gestasyonel diyabette insülin salınımı bozulduğu çalışmalarda tespit edilmiştir . Bu konuda ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır. Bu bulgu diyabet gelişiminde kisspeptinlerin rolleri olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Belkide kisspeptin 10 ile 13 arasındaki ilişkinin bozulması diyabeti ortaya çıkmasını

kolaylaştırabilir diye düşünebiliriz.

Çalışmamızda kisspeptin-10 ile HDL arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Bu korelasyon kisspeptinlerin yağ metabolizması üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Diyabette; Trigliserit, LDL, VLDL seviyeleri artarken, HDL seviyeleri azalır. Kisspeptin-10 insülin seviyelerini artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. HDL bilindiği gibi ateroskleroza karşı koruyucu bir lipoprotein fraksiyonudur. HDL üretiminde hepatik lipoprotein lipaz aktivitesi önemlidir. Bu enzim HDL içindeki trigiseritleri hidrolize eder. Böylece daha fazla kolesterolü periferik dokulardan alma kapasitesine sahip HDL3 kolesterol oluşur. İnsülin, lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığı gibi hepatik trigliserid lipaz aktivitesini de artırır. İnsülin yetersizliği veya insensitivitesinde serum VLDL miktarı artar, HDL miktarı azalır. Kisspeptin-10 insülin sekresyonunu artırdığı düşünüldüğünde bu korelasyonun insülin üzerinden dolaylı olarak gerçekleştiği düşünülebilir. Literatürde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu sonuçlar ile kisspeptinlerin gebelikte insülin salınımı ve rezistansı, periferik etkileri ve dolaylı olarak glukoz metabolizması üzerinde etkileri olduğu kanısına varıldı.

Kisspeptinlerin gebelikte seviyelerinin önemli oranda arttığı düşünüldüğünde; Kisspeptin-10 ve kisspeptin-13 seviyelerinin düşük tespit edilmesi, insülin seviyelerinin düşük tespit edilmesi, kontrol grubunda kisspeptin-10 ile kisspeptin-13 arasında pozitif korelasyon bulunması, çalışma grubunda bu ilişkinin bozulması gebeliğin diyabetojik etkilerinde sorumlu olan HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu gibi kisspeptinlerinde pankreasta adaptasyon mekanizmalarında ve insülinin salınımında, periferik etkilerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Hatta İnsanlarda GDM de Kisspeptin ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığından kisspeptinlerin gebelikte seviyelerinin düşmesi GDM nin ortaya çıkmasını tetiklediği veya ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı spekülasyonları yapılabilir.

Sonuç olarak; Bu bulgularla kisspeptinlerin pankreasta gebelik için adaptasyon mekanizmalarında ve ayrıca insülin salınımı, periferik etkilerinde rolleri olabileceği dolayısıyla gestasyonel diyabetes mellitus etyopatojenezinde rolleri olabileceği kanısına varıldı. Gestasyonel diyabetes mellitus fizyopatolojisinde suçlanan ve

gebelikte seviyeleri artan prolaktin, HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu gibi kisspeptinlerinde rolleri olabilir. Kisspeptinler konusunda daha ileri araştırmalar gestasyonel diyabetes mellitus fizyopatolojisini anlamamıza ışık tutabilir.

Kisspeptinler ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığından, gebelikte seviyelerinin düşmesi GDM'nin ortaya çıkmasını tetiklediği veya ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı spekülasyonları yapılabilir. İleri Düzeydeki araştırmalar ile kisspeptinlerin gestasyonel diyabette seviyeleri düştüğü düşünöldüğünde gebelikte bunların replasmanı belkide gestasyonel diyabetes mellitus gelişimini önlemek için denenebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee (editorial). Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 5-20.
2. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7: 257-263.
3. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi?. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı 2006; 42.
4. Silvestre RA, Egido EM, Hernández R, Marco J. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release. J Endocrinol 2008; 196: 283-290.
5. Bowe J.E, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion :mechanism of action in mouse islets and rats. Diabetologia. 2009; 52: 855-862.
6. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus. Saudi Med J 2002; 23: 373-378.
7. Report of the Expert Committee (editorial). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes Care. 1997; 20: 7.
8. Hadden DR. A historical perspective on gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21:3-4.
9. Aşıcı N. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glybuuride Kullanılması ve Sonuçların İnsulinle Tedavi edilen Hastaların sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul:sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın hastalıkları Hastanesi, 2005.
10. American Diabetes Association(editorial). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 28: 37-42.
11. Özşener S. Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri. Koloğlu S (editör) 3.Baskı, Ankara 1993; 5: 253-263.
12. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US, 1998. Diabetes Care 1995; 18: 1029-1033.
13. Coustan DR. Gestational diabetes. Diabetes in America. National Institutes of Health 1995; 95: 703-717.
14. Silverman BL. Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes 1991; 40: 121-125.

15. Moses RG: The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes care* 1996; 12: 1348-1350.
16. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. Kologlu S (editör).Medikal Network 1.Baskı Ankara 1996; 501-512.
17. Sheffield JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999; 6: 6.
18. 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 Endocrinal Metab* 1982; 54: 247-253.
19. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin rezistance in non-obese pregnant women. *Am J obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
20. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991; 2: 83-88.
21. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R, WB Saunders (editors). N. J. Philadelphia 1999; 4: 964-995.
22. AŞICI N.Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glybuuride Kullanılması ve Sonuçların İnsulinle Tedavi edilen Hastaların sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul:sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın hastalıkları Hastanesi, 2005.
23. Freinkel N. Banting Lecture. Of pregnancy and progeny *Diabetes*.1980; 29: 1023-1035.
24. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304: 1331-1334.
25. N.Sema Akalın. Gebelik ve Diabet. Kışnişçi HA, Gökşin E ( editörler ).güneş kitapevi Ankara 1989; 34-39.
26. Baird JD. The state of the art in diabetic pregnancy. *Diabetes Mellitus Pathophysiology and Therapy*. Springer Verlag, Bayer Symposium 1998; 262-267.
27. AŞICI N.Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glybuuride Kullanılması ve Sonuçların İnsulinle Tedavi edilen Hastaların sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul:sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve

Kadın hastalıkları Hastanesi, 2005.

28. Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 481-498.
29. Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM Evans AT 3rd. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic , 1950-79, *Diabetic Care* 1984; 6: 539-547.
30. James R.Scott, Philip J.Disaia, Charles B.Hammond, William N. Spellacy (editörs). *Diabetes Mellitus and Pregnancy. Danforth Obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia* 1997; 343-350.
31. Hunter ES, Sadler TW. Teratogenesis from b-hydroxybutyrate during organogenesis in rat embryo organ culture and enhancement by subteratogenic glucose. *Diabetes* 1987; 36: 558-561.
32. Ayhan A, Yuce K, Bilgin T, Yuce A, Koray Z, Duyar O et al. Relation between the weight, maternal serum and amniotic fluid growth hormone levels. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 4: 305-309.
33. Ylinen K. High maternal levels of HbA1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 263-266.
34. Gewolb IH, Warshaw JB: Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin in the diabetic rat gestation. *Pediatr Res* 1986; 20: 155-160.
35. Reece AE. Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin. Obstet. And Gynecology* 2000; 43: 32-45.
36. Grene MF. First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *BMJ* 1984; 289: 345-346.
37. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385-394.
38. Sonek JD, Gabbe SG, Landon MB, Stempel LE, Foley MR, Shubert-Moell K. Antenatal diagnosis of sacral agenesis syndrome in a pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 806-808.
39. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer Sa. Improved birt weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997; 4: 241-249.

40. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol. North Am* 1988; 2: 237-263.
41. Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 1: 44-52.
42. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115-121.
43. Galditch IM, Kirkman K. The large fetus. Management and outcome. *Obstet-Gynecol* 1978;52: 26-30.
44. Jovanovic –Peterson L, Kitzmiller JL, Peterson CM. Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1325-1330.
45. Freinkel W, Hadden D. Summary and recommendations of the second international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 123-132.
46. Langer O. Prevention of macrosomia. *Bailliers Clin Obstet Gynecol* 1991;5: 333-347
47. Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL. Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstetr Gynecol* 1989; 161: 1137-1140.
48. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd , Castro L, Hobel CJ, Wade ME. Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 1987; 157: 703-708.
49. Body ME, Usher RH, Mc Lean FH. Fetal macrosomia prediction; risks and proposed management. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-722 .
50. Brunskill AJ, Rossing MA, Connell FA, Dalling J. Antecedent of macrosomia. *Perinat. Epidemiol* 1991; 5: 392-403.
51. Leikin EL, Jenkins JM, Pomerantz GA, Klein L. Abnormal glucose screening test in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 570-573.
52. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 103-106.
53. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for

- gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-653.
54. Aşıcı N. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glybuuride Kullanılması ve Sonuçların İnsulinle Tedavi Edilen Hastaların Sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, 2005.
  55. American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin (editorial). Fetal Makrosomia. *Gynecol Obstet* 1992; 159: 341-345.
  56. Langer O. Shoulder dystocia: Should the fetus weighing 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831-837.
  57. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113: 345-353.
  58. Dollberg S, Marom R, Mimouni FB, Yeruchivich M. Normoblasts in large for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 148-149.
  59. Greene MF. Oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1178-1179.
  60. Molsted-Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet* 1964; 1: 1124.
  61. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535.
  62. Reece RA, Egan JFX, Coustan DR. Coronary artery disease in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 150-158.
  63. Pschera H, Bjorkhem I, Carlstrom K, Lantto O, Lunell NO, Persson B, Somell C, Stangenberg M, Wager J. Total cortisol and L/S-ration in amniotic fluid in late pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1979; 11: 612-615.
  64. Noguchi A, Eren M, Tsang RL. Parathyroid hormone in hypocalcemic and normoglycemic infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1986; 97: 112-114.
  65. Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, hypomagnesemia and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1986; 140: 798-800.
  66. Coustan DR, Nelson C, Carpenter M.W, Carr SR, Rotondo L, Widnes JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. *Obstet Gynecol*

- 1989; 73: 557-561.
67. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RW. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900.
  68. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985; 2: 7-9.
  69. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smitd AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1070-1074.
  70. Thomas RM. Diabetes in pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004; 1023-1061.
  71. American College of Obstetricians and Gynecologists (editorial). Diabetes and pregnancy. *ACOG Technical Bulletin*. Washington DC 1994; 18: 513-536.
  72. Position statement gestational diabetes mellitus (editorial). *Am J Obstet Gynecol* 1995; 18:24-25.
  73. Carpenter M.W, Coustan D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773.
  74. Metzger B.E, Coustan D.R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: 161-167.
  75. Homko JC. To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. *Clinics in perinatology* 2001; 28: 407-417.
  76. Cengiz L. Gebelik ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji* 2001; 2: 589-613.
  77. O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care* 1980; 3: 482-485.
  78. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:5-8.
  79. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 1237-1241.
  80. Combs CA. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control

- during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1251-1257.
81. Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-111.
  82. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 161-167.
  83. Özşener S. Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri.medikal Network 3.Baskı. Ankara 1994; 249-252.
  84. Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers.*Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
  85. Rizza T. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916.
  86. Jovanovic L, Druzin M, Peterson J. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin –dependent diabetic women as compared with normal control subject. *Am J Med* 1981; 71: 921-928.
  87. Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestationals diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 415.
  88. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 ;343: 1134-1138.
  89. Langer O, Anyegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy.*Am J Obstet Gynecol* 1987; 157 : 669-675.
  90. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 2: 91-98.
  91. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255.
  92. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 346.
  93. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731-1737.
  94. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed gene in metastasis-

- suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997; 71: 1035-1041.
95. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; 446:103-107.
96. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997; 57: 23-27.
97. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A Kiss to remember. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 249-250.
98. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol. Metab.* 1th ed 2004; 15: 448-453.
99. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 631-639.
100. Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Horm Behav* 2006; 655-666.
101. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 631-639.
102. Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: Comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007; 153: 132-140.
103. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 914-919.
104. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004;117: 1319-1328.
105. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1678: 102-110.
106. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi?. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı* 2006; 42.
107. Aparicio SAJR. Kisspeptins and GPR54 - The new biology of the mammalian GnRH

- axis. *Cell Metab* 2005; 1: 293-296.
108. Dhillo WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 41-46.
109. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004; 145: 4565-4574.
110. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 4073-4077.
111. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312:1357-1363.
112. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob Mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.
113. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006; 55: 2602-2610.
114. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 91-96.
115. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
116. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 3686-3692.
117. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 255: 91-96.
118. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean

- gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*.1997; 20: 1717-1723.
119. Damm P, Kühl C, Hornnes P, Mølsted-Pedersen L.A. longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 654-665.
120. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991; 2: 18-24.
121. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin rezistance in non-obese pregnant women. *Am J obstet Gynecol* 1991; 165: 1667.
122. Nadal A, Alonso Magdalena P ,Soriano S,Ropero AB,Qesada I. The role of oesrogens in the adaptation of islets to insülin resistance. *J Physiol*. 2009; 587 : 5031-5037.
123. Sorenson RL,Brelje TC,Roth C. Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology*. 1993; 133: 2227-2234.
124. Parsons JA, Sorenson RL,Brelje TC . Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion . *Endocrinology*. 1992;130: 1459-1466.
- 125.Aşıcı N. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glybuuride Kullanılması ve Sonuçların İnsulinle Tedavi edilen Hastaların sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul:sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın hastalıkları Hastanesi, 2005.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1974 yılı Diyarbakır doğumluyum. İlköğretimimi Doğubeyazıt Kazım Karabekir İlkokulu'nda, orta öğretimimi Doğubeyazıt Atatürk Ortaokulu'nda, lise öğretimimi Doğubeyazıt Lisesi'nde tamamladım.1993 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 1999 yılında mezun oldum. 1999–2003 yılları arasında Erzurum'da pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003–2004 yıllarında Çanakkale Geliboluda askerlik görevimi yaptım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.