

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

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA SERUM İRİSİN  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Gülcan KAHRAMAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK**

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

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

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki ihtisas sürecim boyunca sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, yetişmemizde büyük emekleri olan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet Şimşek' e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. S. Burçin KAVAK' a, Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Remzi ATILGAN'a, Yrd. Doç. Dr. Alparslan AKYOL 'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN hocama ayrıca teşekkür ederim.

Acısıyla, tatlısıyla dört yılı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizdeki tüm hemşire ve 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 Mustafa ve kızım Zeynep'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Gebelikte en sık karşılaşılan metabolizma bozukluğu Diabetes Mellitus (DM)'dur. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelikte ilk kez ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. Özellikle gebeliğin son dönemlerinde glukoz metabolizması, hızla büyümekte olan fetüse glukoz ve aminoasitleri yönlendirerek annenin enerji ihtiyacının alternatif kaynaklardan (serbest yağ asitleri, ketonlar ve gliserol) sağlanması şeklinde düzenlenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu, kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamak olan ve egzersizle uyarılan irisin; kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şişmanlık ile ilişkili olması, glukozun düzenlenmesi ve lipid metabolizmasında ki etkileri gibi birçok fizyolojik özelliğinin olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada; GDM'li hastalarda enerji metabolizmasında görev alan yeni bir hormon olan irisin düzeyinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde GDM tanısıyla takip edilen 40 gebe (Grup1) ve gebeliğinde herhangi bir problemi olmayan sağlıklı 40 gebe (Grup2) olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Bu gruplar da kendi içerisinde GDM'li ikinci trimesterinde 20 hasta (Grup1A), GDM'li üçüncü trimesterinde 20 hasta (Grup1B) ve sağlıklı ikinci trimesterinde 20 hasta (Grup 2A), sağlıklı üçüncü trimesterinde 20 hasta (Grup 2B) olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı.

Çalışmamızda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında 2.trimesterde daha yüksek olmak üzere ( $263,70 \pm 127,69$  ng/ml) GDM gruplarında serum irisin düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu. Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada; GDM' li gebelerde serum irisin düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu, BMI ile irisin arasında bir korelasyon olmadığı, ileride yapılacak çalışmalarda fiziksel aktivite ve egzersizin sorgulanmasının gerekliliği, daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu ve GDM ile irisin arasındaki fizyopatolojik mekanizmalar aydınlatılabildiği takdirde klinik olarak irisin ile ilgili tedavi seçeneklerinin olabileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Gestasyonel Diabetes Mellitus, İrisin, Vücut Kitle İndeksi

## ABSTRACT

### RESEARCH OF SERUM LEVELS OF THE IRISIN IN THE GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

In pregnancy the most common metabolic disorders is Diabetes Mellitus (DM). Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose intolerance first appeared during pregnancy or diagnosed during pregnancy. Especially in late pregnancy the fetus who is rapidly growing glucose metabolism directs glucose and amino acids to fetus, energy needs of mother is arranged in the provision (free fatty acids, ketones and glycerol) is arranged from alternative sources. It is the irisin the main function is turning from white adipose tissue to brown adipose tissue, uncover energy as heat and induced by exercise, such as weight loss, reduction in insulin resistance, associated with obesity, glucose regulation and effects on lipid metabolism are known to have many physiological properties.

In this study, it is aimed to investigate the level of the irisin which is GDM involved in energy metabolism a new hormone.

In Firat University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Clinic the 40 pregnant women with a diagnosis of GDM (Group 1), and 40 healthy pregnant women without any problems in pregnancy (Group 2) so that the total 80 patients were included in this study. These groups were divided into 4 subgroups, GDM in the second trimester, 20 patients (Group 1A), GDM in the the third trimester, 20 patients (Group 1B), In the second trimester, 20 healthy patients (Group 2A), In the third trimester, 20 healthy patients (Group 2B).

In this study compared with control groups; serum irisin levels were found to be increased significantly including the 2.trimester higher ( $263.70 \pm 127.69$  ng/ml) in the GDM group. In a conclusion, according to our study with GDM pregnant women's serum levels of the irisin compared to the level of the control group which is significantly higher, the absence of a correlation between the irisin and BMI with the absence of a correlation between the irisin, in future studies the necessity of questioned physical activity and exercise, need for the more extensive experimental and clinical studies and if the pathophysiological mechanisms between the iris and GDM is illuminated, clinical conclusion that was reached irisin related options can be treatment.

**Keywords:** Pregnancy, Gestational Diabetes Mellitus, Irisin, Body Mass Index

## 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>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Diabetes Mellitus (DM)	2
1.1.1.1. Tanımı	2
1.1.1.2. Epidemiyolojisi	3
1.1.1.3. Diabetes Mellitusun Sınıflaması	4
1.1.1.3.1. Amerikan Diyabet Birliğinin Diyabet Sınıflandırması	5
1.1.1.3.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	6
1.1.1.4. Tanı Kriterleri	7
1.1.2. Gebelikte Diabetes Mellitus	7
1.1.2.1. Gestasyonel DM	8
1.1.2.1.1. Tanım ve Prevalans	8
1.1.2.1.2. Tarihçe	8
1.1.2.1.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	9
1.1.2.1.4. Gebelikte glukoz metabolizması ve insülin direnci	10
1.1.2.1.5. Gestasyonel Diyabet Fizyopatolojisi	13
1.1.2.1.6. Gestasyonel Diyabet Sıklığı	15
1.1.2.1.7. Tarama Endikasyonları, Tanı Testleri ve İzlem	15
1.1.2.1.8. Komplikasyonlar	18
1.1.2.1.8.1 Fetal Komplikasyonlar	18
1.1.2.1.8.2. Maternal Komplikasyonlar	19
1.1.2.1.9. GDM’de Tedavi Prensipleri	20

1.1.2.1.9.1. Diyet	20
1.1.2.1.9.2. Egzersiz	21
1.1.2.1.9.3. İlaç Tedavisi	22
1.1.2.1.9.4. İnsülin Tedavi Protokolü	23
1.1.2.1.9.4.1. İkili protokol	23
1.1.2.1.9.4.2. Üçlü protokol	23
1.1.2.1.9.4.3. Dörtlü protokol	23
1.1.2.1.9.5. GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler	24
1.1.2.1.10. Doğum Sonrası GDM'li Hastalar	24
1.1.3. Miyokinler ve Adipokinler	24
1.1.3.1. İrisin	26
1.1.3.1.1. Santral Sinir Sistemi ve İrisin	30
1.1.3.1.2. İrisinin Metabolik Etkileri	30
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
2.1. Çalışmaya alınma kriterleri	32
2.2. Çalışmaya alınmama kriterleri	32
2.3. Çalışmaya alınan hastaların gruplara ayrılması	33
2.4. Hastaların klinik değerlendirilmesi	33
2.5. Laboratuvar değerlendirmesi	33
2.6. İstatistiksel değerlendirme	34
<b>3. BULGULAR</b>	<b>35</b>
3.1. Demografik bulgular	35
3.2. BMI sonuçları	35
3.3. GH sonuçları	35
3.4. Sistolik ve diyastolik kan basıncı sonuçları	36
3.5. Gravida parite ve abortus değerleri	36
3.6. Serum irisin düzeyi	36
3.7. Vücut kitle indeksi ile irisin arasındaki ilişki	37
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>57</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	6
<b>Tablo 2.</b>	HAPO çalışması- perinatal sonuçlar	17
<b>Tablo 3.</b>	Gestasyonel diyabet değerlendirilmesi – IADPSG Protokolü	17
<b>Tablo 4.</b>	Gestasyonel diyabet tanı kriterleri	18
<b>Tablo 5.</b>	Gestasyonel diyabetin fetus üzerine etkileri	19
<b>Tablo 6.</b>	Diyabetik gebeler için önerilen günlük kalori alımı	21
<b>Tablo 7.</b>	Gebelik haftasına göre insülin dozları	23
<b>Tablo 8.</b>	Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri (ort±sd)	35
<b>Tablo 9.</b>	Grupların BMI karşılaştırılması (ort±sd)	35
<b>Tablo 10.</b>	Grupların gebelik haftası karşılaştırılması (ort±sd)	35
<b>Tablo 11.</b>	Grupların sistolik ve diyastolik kan basıncı sonuçları (ort±sd)	36
<b>Tablo12.</b>	Grupların gravida, parite ve abortus sonuçları (ort±sd)	36
<b>Tablo 13.</b>	Grupların serum irisin düzeyi karşılaştırılması (ort±sd)	37
<b>Tablo 14.</b>	Grupların serum irisin düzeyi ve BMI (ort±sd)	37
<b>Tablo 15.</b>	Hastalardan elde edilen klinik ve biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)	38

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Gebelikte görülen insülin postreseptör sinyal değişimleri	12
<b>Şekil 2.</b>	GDM ve sağlıklı gebelerde insülin duyarlılığı ve salgısı ilişkisi	14
<b>Şekil 3.</b>	Miyosit-Adiposit bağlantısı	26
<b>Şekil 4.</b>	İrisin proteinin yapısı	27
<b>Şekil 5.</b>	Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri	29
<b>Şekil 6.</b>	Serum irisin düzeyleri	37
<b>Şekil 7.</b>	Serum irisin düzeyi ve BMI arasındaki ilişki	38

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACOG</b>	: Applications for The American Congress of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association)
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>BMI</b>	: Body Mass İndeks (vücut kitle İndeksi)
<b>DIDMOAD</b>	: Wolfram Sendromu
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>FNDC 5</b>	: Fibronectin type III Domain Containing
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GLUT 4</b>	: Glucose Transporter Type 4
<b>HAPO</b>	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
<b>HPL</b>	: Human Plasental Laktojen
<b>IADPSG</b>	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>IFG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>IGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>IRS-1</b>	: İnsülin Reseptör Substrat-1
<b>İR</b>	: İnsülin Resistansı (İnsülin direnci)
<b>LADA</b>	: Latent Otoimmün Diyabet
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>OAHA</b>	: Oral Anti Hiperglisemik Ajanlar
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PGDM</b>	: Pregestasyonel Diabetes Mellitus
<b>PI-3</b>	: Fosfatidilinositol 3
<b>POEMS</b>	: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes
<b>RDS</b>	: Respiratuar Distress Sendrom
<b>TEMĐ</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet Prevalans Çalışması
<b>NGT</b>	: Normal Glukoz Töleransı

## 1. GİRİŞ

Gebelikte en sık karşılaşılan metabolizma bozukluğu Diabetes Mellitus (DM)'dur (1). Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelikte ilk kez ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte literatürdeki bilgiler çalışmaların yapıldığı topluma göre değişiklikler göstermektedir (2). Diabetes mellitus olduğu, gebelikten önce bilinenler Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM), gebelik sırasında tanı alanlar ise Gestasyonel Diabetes Mellitus olarak isimlendirilir. PGDM gebeliklerin yaklaşık %0.2-0.3'ünde gözlenirken, %2-5'inde ise GDM rastlanır (3).

Günümüzde anne, fetüs ve yeni doğanın tedavisindeki gelişmeler gebeliklerdeki perinatal mortalite oranlarını normal gebelerdekine yakın seviyelere indirmekle birlikte, maternal ve perinatal morbiditeler halen yüksek olarak seyretmektedir (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GDM sıklığının arttığı gözlenmektedir. Bunun nedeni olarak artmış obezite sıklığı olabileceği gibi, tanı ve testlerdeki eşik değerlerinin düşürülmeside olabilir. Doğum sonrası GDM tanısı olan hastaların %2-14'ünde Tip 2 diyabet, %3-35'inde ise bozulmuş glukoz toleransı yada açlık glukozu tespit edilmiştir (5).

Diyabetik gebelikler maternal ve fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebelikler olup yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyon ve inutero ölüme kadar varabilen sonuçlara neden olabilir. Annede ise hipoglisemiden, diyabetik ketoasidoza, retinopati, nöropati ve nefropatiye kadar değişik spektrumlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (6). Diabetes mellituslu gebeliklerde ayrıca yenidoğan ölümü, iri bebek, polihidramnios, doğum travmaları, respiratuar distress sendromu (RDS), neonatal polisitemi ve hiperbilirubinemi artmıştır (7, 8).

Diyabetin hangi mekanizmalarla maternal ve fetal komplikasyonlara yol açtığı halen net olarak bilinmemektedir. Komplikasyonlardan en fazla iyi regüle edilmemiş kan şekeri sorumlu tutulmaktadır. Ancak, kan şekeri kontrolünün iyi sağlandığı olgularda bile maternal ve fetal komplikasyonlar normal popülasyonlara göre daha sık görülmektedir. Bundan dolayı olumsuz sonuçların kan şekeri kontrolü dışında başka nedenlerinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (9).

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin ana amacı, fetusa yeterli enerji sağlamaktır. İlk trimesterde depo edilmekte olan enerji sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanmaktadır. İlk trimesterde glukozun periferik kullanımını arttığı için açlık kan glukoz seviyesi daha düşüktür. Ancak yemek sonrası glukoz düzeyleri daha uzun süre yüksek kalır. Buda insüline olan periferik direncin artmasını gösterir. İlk trimester anabolik dönem olarak bilinir ve glukoneogenezin arttığı dönem olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının artmasıyla karakterizedir. Gebeliğin ikinci yarısı katabolik dönem olup sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan hormon olan human plasental laktojen (HPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak büyüme gösterir. HPL'nin artışı yağ dokusunda lipolizi arttırarak glukoz ve aminoasitler fetus ihtiyacı için saklanır. HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin insülin direncinden sorumlu olan hormonlar olarak bilinirler ve insüline duyarlı olan hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Gebelik süresinde insülin reseptörlerinde herhangi bir azalma olmadığıda bilinmektedir (10).

Adipokin denilen adipoz dokudan kaynaklanan hormonların glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki rolleri bilinmekle beraber metabolik hastalıkların patogenezinde adipokin sentez bozukluklarının önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (11).

Enerji metabolizmasında görev alan hormonlardan biri de 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapılı irisin' dir (12). Egzersizle indüklenen irisin kas dokusundan sentez edilmekte olup beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjiyi ısı şeklinde ortaya çıkarır (13). Boström ve arkadaşları irisin molekülünün in vitro ve in vivo şartlarda cilt altı yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü ve deney hayvanlarında diyetle indüklenen obezite ve diyabette koruyucu rolü olduğunu göstermişlerdir (12). Bu çalışmamızda enerji metabolizmasında görev alan hormonlardan biri olan irisin'in gestasyonel diyabetiklerde serum düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Diabetes Mellitus (DM)**

#### **1.1.1.1. Tanımı**

Diabetes mellitus; hiperglisemi ile karakterize, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik karbonhidrat metabolizma

bozukluğudur. Gelişen kronik hiperglisemi sonucu, uzun dönemde çeşitli organ yetmezliklerinin, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının etkilendiği bir hastalıktır. Diyabet gelişiminde, pankreas beta hücre hasarı sonucu insülin salınımının azalmasından, insülin direncine kadar farklı birçok patofizyolojik süreç etkilidir. Hedef organlardaki insülin etkinliğindeki yetmezlik nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler gelişmektedir.

Görme kaybına neden olan retinopati, renal yetmezliğe neden olan nefropati, ayak ülseri, charcot eklemi gelişimi ve amputasyonlara neden olan sensorial nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardivasküler semptomlara neden olan otonom nöropati diyabetin uzun dönem komplikasyonlarıdır. Ayrıca bu hastalarda artmış aterosklerotik kardiovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık riski mevcuttur. Diabetes mellitus genel olarak iki büyük etiopatogenetik kategoride incelenmektedir. Tip 1 DM olarak adlandırılan kategoride insülin sentezindeki eksiklik nedeniyle gelişen mutlak bir insülin yetmezliğinin olduğu klinik tablo bulunurken, tip 2 DM olarak adlandırılan diğerinde ise insülin direnci ve göreceli bir insülin yetmezliği bulunmaktadır (14).

#### **1.1.1.2. Epidemiyolojisi**

Son 20 yılda tüm dünyada diabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Yaklaşık son 25 yıl içinde ABD’de Tip 2 DM prevalansı hemen hemen iki katına çıkmış ve Hindistan, Endonezya, Çin, Kore ve Tayland’da üç ila beş kat artış olmuştur (15). Ülkemizde yapılan (Türkiye Diyabet Prevalans Çalışması) TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının %13,7’ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının %90 arttığı saptanmıştır (16).

International Diabetes Federation (IDF) üyesi ülkelerde 2007’de tüm 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %7,3’ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985’de, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükselmiştir. 2025’den önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir (17). 2009 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (15). Günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir.

### 1.1.1.3. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Temmuz 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1979'da yayınlana Ulusal Diyabet Veri Grubunun kriterinin yerini alacak tanı ve sınıflama kriterini yayınlamıştır. Bu kriterler hastalığı anlamamız için ve bir önceki önerilerdeki genel yanlış anlaşılımları düzeltmek amacıyla 2003 yılında tekrar revize edilmiştir.

Diabetes Mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içerir; Tip1 DM, Tip2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diabetes mellitus ve prediyabet. Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi IFG (bozulmuş açlık glukozu) ve IGT (bozulmuş glukoz toleransı) ile karakterize olan durum, son zamanlarda prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların düşük düzeyde olan karbonhidrat intoleransının, makrovasküler komplikasyonlarla birlikte olması ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir. Diyabetin sınıflamasını iki gözlem problemlile hale getirmiştir. Birincisi, erişkin yaşlarda gelişen diyabetli hastaların %10-15'ini oluşturan yaşlıda latent otoimmün diyabet (LADA) saptanmasıdır. LADA kendini otoimmün zeminde beta hücre kaybı ile birlikte yavaş progressif hiperglisemi ile gösterir. LADA olan bireyler yıllarca insülinde bağımsız kalsalar da, otoimmün Tip1 diyabeti olanlarla aynı patojenik özelliği taşırlar. İkincisi, çocuklarda ve gençlerde Tip2 diyabetin epidemisi bu yaş grubundaki diyabetin dağılımını değiştirmiştir. Bu bireyler diyabetik ketoasidoz ile başvursalarda, aktif otoimmünite veya beta hücre yıkımına ait kanıt bulunmamaktadır. Bu bireylerin birçoğu insülin kullanımını sonlandırabilir ve hiperglisemilerini yaşam tarzı değişikliği ile birlikte oral antidiyabetik ajan kullanarak veya kullanmayarak kontrol ederler.

Eski sınıflama sisteminde çocuklarda, gençlerde ve erişkinlerde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yaşta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)) denilmekte ve Tip2 diyabetin bir alt tipi olarak düşünölmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY, diğer spesifik diyabet tipleri arasında yer almaktadır. Çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat Tip2 diyabetin en önemli noktalarından biri olan insülin etkisinde minimal veya hiç defekt yoktur (18). Yeni sınıflama sisteminde “malnütrisyon ilişkili diyabet” tanımını sınıflandırmadan çıkarılmıştır, çünkü protein eksikliklerinin diyabete yol açtığı konusunda bir delil bulunamamıştır.

Yeni sınıflamada prediyabet olarak sınıflandırılan grupta; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve oral glukoz tolerans testinin 2.saat ölçümü 140-199 olan hastalar yer alır. Bu kategorinin önemi, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk olmasıdır (19).

#### **1.1.1.3.1. Amerikan Diyabet Birliğinin Diyabet Sınıflandırması**

##### **1. Tip 1 DM**

a) İmmunolojik tip

b) İdiyopatik tip

##### **2. Tip 2 DM**

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

**3. Gestasyonel Diabetes Mellitus** (glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktedir.)

**4. Pre-diyabet** (açlık glukoz seviyesi veya glukoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde, ancak diyabet için tanısal değil)

##### **5. Diğer spesifik tipler**

a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

b) İnsülin etkisinde genetik defekt

c) Ekzokrin pankreas hastalıkları (Pankreotektomi, Pankreatit, Hemokromatozis)

d) Endokrinopatiler (Akromegali, cushing sendromu, glukagonom, feokromasitoma, hipertiroidi, karsinoid sendrom, primer hiperaldosteronizm, hiperprolaktinemi, otoimmün poliglandüler sendrom, POEMS sendromu, büyüme hormonu eksikliği, hiperparatiroidi, somatostatinoma, pankreatik kolera sendromu, MEN sendromu)

e) İlaç ya da kimyasallara bağlı (Tiazid diüretikler, beta blokerler, glukokortikoidler, psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, antiprotozoal ajanlar, katyonlar)

f) İnfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus...)

g) İmmün diyabetin diğer şekilleri

h) Diğer genetik sendromlar (TipA ve TipB insülin direnci sendromları, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, Laurence-Moon -Biedl sendromları, Down, Klinefelter ve Turner sendromları, DIDMOAD (Wolfram sendromu)

### 1.1.1.3.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

**Tablo 1.** Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

---

<b>1-Tip 1 diyabet ( Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan <math>\beta</math> hücre yıkımı vardır)</b>	
A. İmmun aracılıklı	
B. İdiopatik	
<b>2-Tip 2 diyabet ( insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defektü ile karakterizedir)</b>	
<b>3-Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b>	
<b>4-Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A-Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektü (nonogenik diyabet formları)</b>	<b>E- ilaç veya kimyasal ajanlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom. HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom. Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom. HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom. IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom. HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom. NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom. KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom. CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom. PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom. INS (MODY10)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom. Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8. KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A tipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi)</li><li>• b-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Femton</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• a-İnterferon</li><li>• Nikotirik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Diğerleri (post transplant diyabet)</li></ul>
<b>B- İnsulinin etkisindeki genetik defektler</b>	<b>F- Enfeksiyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendeniall sendr.</li><li>• Tıp A İnsülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konjental nibella</li><li>• Sitomegalovirüs</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>C- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b>	<b>G- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-insülin reseptör antikoları</li><li>• Stiff-man sendr.</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>D- Endokrinopatiler</b>	<b>H- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendr.</li><li>• Feokromositoma.</li><li>• Ghikagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendr.</li><li>• Down sendr.</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klmeelter sendr.</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendr.</li><li>• Miyotomk distrofi</li><li>• Porfiria</li><li>• Prader-Willi sendr.</li><li>• Turner sendr.</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendr.</li><li>• Diğerleri</li></ul>

---

**HNF-1 $\alpha$** : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ , **MODY1-10**: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10). **HNF-4 $\alpha$** : Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ . **IPF-1**: İnsülin promotör faktör-1. **HNF-1 $\beta$** : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ . **NeuroD1**: Nörojenik diferansiyasyon 1. **DNA**: Deoksi-ribonükleik asit. **HIV**: İnsan immün eksiklik virusu. **DIDMOAD** sendr. Diabetes insipidus. diabetes mellitus. optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu). **KLF11**: Kruppel like factor 11. **CEL**: Carboxylester lipase (bile salt-dependent lipase). **PAX4**: Pairei 1 box4. **ABCC8**: ATP-binding cassette C8. **KCNJ11**: Potassium m'vardly-rectifying channel J11, **INS**: İnsülin.

#### **1.1.1.4. Tanı Kriterleri**

Diyabet alanında Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association-ADA-2010) tanı kriterleri geçerliliğini sürdürmektedir. Diyabet tanısı için 4 seçenek mevcuttur:

1. Kan HbA1C düzeyinin %6,5'e eşit veya daha fazla saptanması (Standartlara uygun sertifikaya sahip bir laboratuvarında bakılması şartıyla )

2. Hipergliseminin klasik semptomları bulunan bir hastada, günün herhangi bir saatinde, yemek zamanıyla ilişkisine bakılmaksızın, rastgele bakılan plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl' ye eşit ya da daha fazla bulunması

3. Son 8 saatte kalori alımı olmaksızın aç karnına ölçülen plazma glukozunun 126 mg/dl veya üzerinde saptanması

4. Standart 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması; testin 2. saatinde plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde saptanması (Hastadan testten önceki 3 gün boyunca günde en az 150 gr karbonhidrat tüketmesi, fiziksel olarak inaktif olmaması istenir. Daha sonraki gece 8 saatlik açlığı takiben 75 gr glukoz suda eritilerek hastaya içirilir ve 2 saat sonra plazma glukozu bakılır) (20).

Yukarıda da belirtildiği gibi, bu testler tek başına bir kereye mahsus yapıldıklarında kesin tanı için yeterli olmayıp, ya bir başka gün tekrarlanmalı, ya da bir diğer testle doğrulama yapılmalıdır. Bu arada ADA tarafından, normal açlık plazma glukozunun üst sınırının 110 mg/dl olması sebebiyle, açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl arasında olması "bozuk açlık glukozu", OGTT' de 2'inci saat glukoz değerinin 140-199 mg/dl arasında olması ise "bozulmuş glukoz toleransı" olarak tanımlanmıştır (21).

#### **1.1.2. Gebelikte Diabetes Mellitus**

Gebelikte diyabet, oldukça sık görülür. Değişik etyopatolojik nedenlerle insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denir (22). Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in utero ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza,

retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (6).

### **1.1.2.1. Gestasyonel DM**

#### **1.1.2.1.1. Tanım ve Prevalans**

Gestasyonel diabetes mellitus ilk olarak gebelikte başlayan ya da gebelikte fark edilen glukoz intoleransı tablosudur. Tüm gebeliklerin ortalama %7'si GDM ile komplike olmaktadır. Bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (22). GDM, anneyi ve bebeği etkileyen medikal bir problemdir (23). Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerin %90'ını gestasyonel diabetes mellitus oluşturur (24, 25).

Gebeliğin normal fizyolojisi gereği endokrin sistemde ortaya çıkan değişimler nedeniyle insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşmaktadır. Özellikle plasentadan ve hipofizden salgılanan anti-insülin etkili hormonlar (östrojen, prolaktin, bHCG, GH, plasental laktojen, kortizol ve progesteron) nedeniyle insülin ihtiyacı artmaktadır. Ayrıca gebelik süresince artmış olan enerji ihtiyacı da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Daha öncesinde pankreatik fonksiyon bozukluğu olmayan ancak insülin rezervleri sınırlı olan bir grup gebede artan bu ihtiyaca yeterli insülin salınımı olamamakta kan şekeri yükselmesi görülmektedir. Gebelikte ilk defa saptanan ve gebelik sonrası düzelen anormal glukoz toleransı gestasyonel diabetes mellitus olarak adlandırılmıştır. Bu durum maternal ve fetal birçok morbiditeye neden olarak preeklampsi, makrozomi ve erken doğum riskini arttırmaktadır.

Tedavi için diyet veya insülin kullanılması veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam etmesi tanımı değiştirmez (26).

#### **1.1.2.1.2. Tarihçe**

Yüzyılın başında, diyabetik kadınlarda infertilite önemli bir sorundu ve gebe kalabilen az sayıda kadın için de prognoz kötü seyirliydi. Anne ölümü gerçek bir tehdit olup perinatal sağkalım sadece %40'tı. 1922 yılında insülinin bulunmasıyla fertilitte oranları düzelmiş ve zamanla maternal mortalite azalmıştır. Ancak bu süreçte perinatal sağkalımda belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Perinatal mortaliteyi azaltmak için, obstetrisyenler doğumun zamanlaması ve şekli üzerinde yoğunlaşmışlardır (27).

Böylece 1930'lardan itibaren fetal makrozomi ve intrapartum ölüm ilişkisinin anlaşılması sezaryen doğum sıklığının artmasına yol açmıştır. Fakat açıklanamayan geç antepartum ölümler ve prematürite ile sonuçlanan erken doğumlar problem olmaya devam etmiş olup 1949'da maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi esasına dayalı olan White sınıflamasının geliştirilmesi, doğumun zamanlaması konusunda faydalı veriler sunduğundan, perinatal mortalitenin azalmasına yardımcı olmuştur. Bu tedavi kriterleri sağkalımı 1950'lerde yaklaşık %85 oranında düzeltmiştir. Takip eden yıllardan günümüze kadar, diyabetik kadınlar ve yenidoğanların tedavisi ile ilgili geliştirilen yenilikler, malformasyonlar haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur (28).

#### **1.1.2.1.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması**

Gebe bir kadının hemen her organ sisteminde önemli anatomik ve fizyolojik değişiklikler gerçekleşir. Bu uyum mekanizmaları konsepsiyondan hemen sonra başlar ve doğuma kadar devam eder. Doğum sonrasında hemen hemen tümüyle gebelik öncesi duruma dönüş olur. Değişikliklerin temel amacı fetoplasental ünitenin metabolik gereksinimlerini karşılamak, gelişen fetüsün beslenmesini sağlamaktır.

Fetoplasental ünite maternal-fetal enerji metabolizmasını iki yolla etkilemektedir. Birincisi plasental hormonlar yolu ile temel enerji kaynağı olarak karbonhidratlar yerine lipidlerin kullanılmasının sağlanması, ikincisi ise glukoz, lipid ve aminoasitlerin transplasental geçişinin kontrolüdür. Plasenta glukoz, aminoasitler ve keton cisimlerini fetusa rahatça geçirirken, büyük lipidler için geçirgen değildir.

Gebeliğin erken döneminde metabolizmadaki değişimler sonucunda maternal yağ dokusu genişler, insülin duyarlılığı artar ve hipoglisemiye eğilim olur. Özellikle emezis nedeniyle gıda alımı yeterli olmayan kadınlar, nokturnal hipoglisemi ve ketozise meyillidirler. Gebeliğin geç döneminde ise maternal metabolizma birincil olarak plasental hormonlar tarafından etkilenir ve insülin direnci tabloya hakimdir. İnsülin direncine neden olan hormonlar fetüsün yeterli enerji kaynağına sahip olması için hem glukoz hem de lipid metabolizmasını etkiler. Ağırlığı artan ve besin sunumuna bağımlı olan fetüs için maternal metabolizmada gelişen değişiklikler büyük önem taşır. Maternal metabolizmadaki başlıca değişiklik, primer enerji kaynağı olarak karbonhidratlar yerine

lipidlerin tercih edilmesidir. Annede karbonhidrat kullanımı azalırken, lipoliz artar ve maternal yağ dokusu kitlesi azalır. Glukoz büyük ölçüde fetusa sunulurken, anne temel enerji kaynağı olarak gliserolü, serbest yağ asitlerini ve ketonları kullanır (29, 30).

Annede açlık ve tokluk dönemleri arasında, serum glukoz ve insülin seviyelerinde büyük değişiklikler olur. Açlık döneminde glukoz fetüs için saklanırken, anne alternatif enerji kaynaklarını kullanır. Örneğin bir gecelik açlık sırasında fetusa sürekli glukoz sunumu nedeniyle maternal serum glukoz seviyeleri hızla düşerken (Açlık glukoz seviyeleri gebelik öncesi duruma kıyasla %10-20 daha düşüktür), lipoliz nedeniyle plazma keton ve serbest yağ asitlerinde artış olur. Bu durum hızlanmış açlık (accelerated starvation) olarak isimlendirilir (30).

Tokluk sırasında ise gelişen insülin direnci nedeniyle geçici hiperglisemi görülür. Maternal metabolizmanın yeniden programlanmasında en önemli faktör plasental hormonlardır. Maternal insülin direnci gelişimi, fetoplasental üniteden salgılanan diyabetojenik hormonların artış göstermesi nedeniyledir. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direncinde artış olur. Human plasental laktojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin insülin direncine neden olan en önemli insülin karşıtı hormonlardır. Gelişen insülin direncine yanıt olarak pankreas beta hücrelerinde hiperplazi oluşur ve insülin salgısı artar. İkinci ve üçüncü trimesterde insülin bağımlı glukoz kullanımı yarı yarıya azalırken, insülin salgısı iki-üç kat artış gösterir. Bu durum, insülin karşıtı hormonların direkt hiperglisemik etkilerine ek olarak, reseptör düzeyinde insülin etkisini azaltmalarından kaynaklanmaktadır (31-33).

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri enerji metabolizmasının düzenlenmesi, hücre proliferasyonu ve doku diferansiyasyonu için gereklidir.

Sonuçta gebelikte yakıt olarak daha çok serbest yağ asitleri, trigliseridler ve keton cisimleri kullanılır, glukoz ve aminoasitler fetüs için saklanır, protein katabolizması azaltılır.

#### **1.1.2.1.4. Gebelikte glukoz metabolizması ve insülin direnci**

Özellikle gebeliğin son dönemlerinde glukoz metabolizması hızla büyümekte olan fetüse glukoz ve aminoasitleri yönlendirerek annenin enerji ihtiyacının alternatif kaynaklardan (serbest yağ asitleri, ketonlar ve gliserol) sağlanması şeklinde düzenlenir. Normal bir gebede pankreastaki insülin salgılayan beta hücrelerinde hiperplazi gelişerek

insülin sekresyonunda artış olur. İnsülin sekresyonundaki bu artış ile ilk başta kısa bir süre insülin duyarlılığı görülse de daha sonrasında gebelik ilerledikçe insülin direnci gelişmektedir (30).

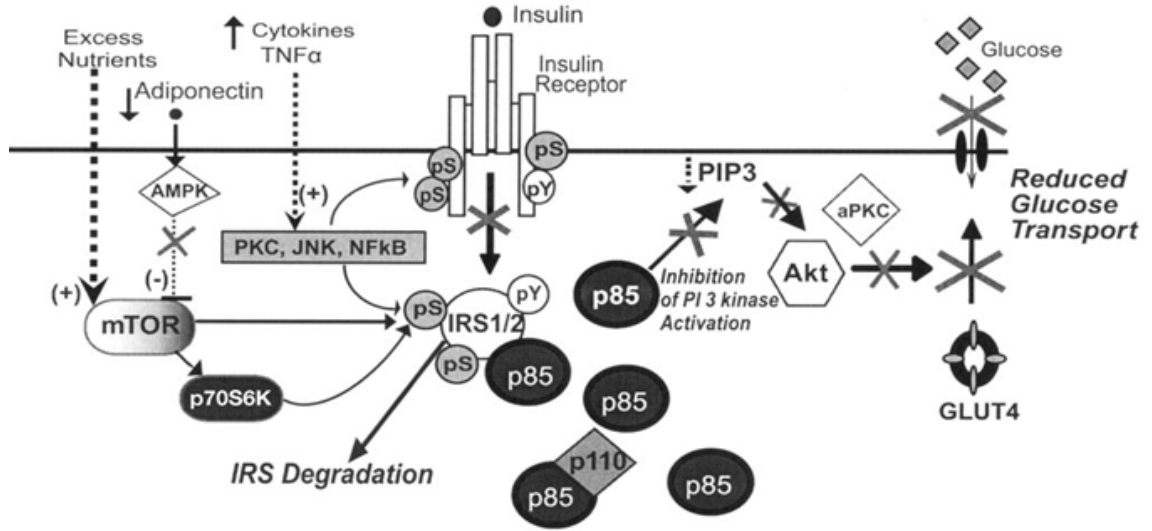
Gebeliğin son döneminde hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klemp tekniği ile yapılan değerlendirmede insülin etkinliğinin normal gebe olmayan bir kadına göre %50-70 oranında azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hepatik glukoz çıkışında %16 - 30 oranında artış olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada da obez gebelerde ek olarak belirgin periferik ve hepatik insülin direnci olduğu gösterilmiştir (34, 35).

Laktogenik hormonlar prolaktin ve human plasental laktojen gebelik süresince pankreas beta hücre sayısında artma olmasını sağlamaktadır (36). Gebelik süresince insülin sekrete eden pankreas beta hücrelerinde oluşan hiperplaziyi regüle eden faktörler çok iyi tanımlanmamıştır. Ancak yapılan bir hayvan çalışmasında laktojenik hormon sinyal yolu ile serotonin sentezinin etkilenmekte olduğu ve serotonin sinyalinin ise beta hücre kütleindeki artışı idare etmekte olduğu gösterilmiştir (37). Gebelerde açlık ve tokluk insülin seviyelerinin her ikisi de gebe olmayan bireylere göre yüksek seyrederek. Gebelerde açlık kan şekeri konsantrasyonu gebe olmayanlara göre %10-20 daha düşüktür. Artmış doku glukojen depolanması, artmış periferik glukoz utilizasyonu ve fetusun glukozu kullanıyor olması gebelerde açlık kan şekeri seviyelerinin daha düşük seyretmesine neden olmaktadır (31).

Maternal insülin direnci diyabetojenik özelliği olan hormonların (growth hormon, kortikotropin releasing hormon, human plasental laktojen ve progesteron) artmış plasental sekresyonu sonucu meydana gelir. Bu hormonlar direkt hiperglisemik etkilerinin yanında ek olarak postreseptör düzeyinde de insülin defekti gelişmesine neden olmaktadır. Ancak postreseptör düzeyindeki bu etkiler tam olarak aydınlatılamamıştır (31, 32) (Şekil 1).

İnsülin reseptörü intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan growth faktör reseptör ailesindedir. İnsülin reseptörü iki alfa subünitin bir beta subünit ile bağlanmasından oluşur. Beta subünitin tirozin kinaz enzim aktivitesi vardır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile reseptörde yapısal bir değişim olur ve bu durum beta subüniteki tirozin kinaz enzimini aktive eder. Hüresel substratların fosforilasyonu sağlanır. Bu substratlar içinde ilk defa tanımlanmış olanı insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) dir. İRS her dokuda (kas, karaciğer, pankreas...) farklı düzeylerde bulunur. Bu substratın

görevleri halen araştırılmaktadır. İnsülin aynı zamanda lipid kinaz enzimini de aktive ederek fosfatidilinositol 3 (PI-3) kinaz üzerinden bir takım sinyaller yardımı ile glukoz transporter görevi olan GLUT 4 membran proteini içeren veziküllerin hücre yüzeyine gelmesini ve bu şekilde glukoz uptakenin artırmasını sağlar (31).



**Şekil 1.** Gebelikte görülen insülin postreseptör sinyal değişimleri (29)

Gebelerde fizyolojik olarak gelişen insülin direncinin postreseptör düzeyde multifaktörial olduğu düşünülmektedir. En çok etkilenen yerin insülin reseptörünün beta subünitidir. İRS -1 seviyesinin direnç üzerinde önemli rolü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gebelerde farklı dokuların insülin reseptörlerinin farklı düzeyde etkilendiği rapor edilmiştir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde özellikle kas dokusunda insülin reseptör tirozin fosforilasyonunda ve İRS - 1 düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür (29, 38).

İnsülin direnci ve rölatif hipoglisemi nedeniyle gebe kadınlarda artmış lipoliz olmaktadır. Bu sayede:

- Yakıt olarak yağlar (serbest yağ asitleri, trigliseridler, keton cisimcikleri) kullanılmaktadır.
- Glukozun ve aminoasitlerin (özellikle alanin) plasentadan geçişinin kolay olması nedeniyle enerji sağlama amaçlı fetüsün kullanabilmesi için maternal kandaki düzeyleri korunmuş olur.
- Protein katabolizması en az düzeye indirilir

Plasenta üzerinden glukoz, aminoasid ve keton cisimleri fetüse ulaşabilir. Ancak büyük lipidler için plasenta geçirgenliği yoktur. Böylece plasenta maternal fetal yakıt

metabolizmasını iki yolla etkiler: birinci yol, plasental salgılanan hormonlar ile maternal karbohidrat ve lipid metabolizmasını değiştirerek, ikincisi, transplasental glukoz, yağ ve protein geçişini düzenleyerek etkiler.

İnsülin direnci gebelerde gestasyonel diyabet gelişmesinde kilit bir role sahiptir. Gestasyonel diyabet, gebelikte gelişen insülin resistansını aşabilecek kadar insülin salgılayamayan pankreatik fonksiyon yetmezliği olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Gebelik bitiminde plasentanın ayrılması sonrası yarılanma ömrü kısa olan plasental hormonların düzeyinin azalması ile insülin direnci hızla düzelmektedir.

#### **1.1.2.1.5. Gestasyonel Diyabet Fizyopatolojisi**

İnsülin kas, karaciğer ve yağ dokusunda enerji moleküllerinin kullanımını ve depolanmasını düzenleyerek metabolizmanın homeostazında kritik rol oynamaktadır. Fizyolojik insülin konsantrasyonunun periferik dokularda etkin olmaması durumu ise insülin direnci olarak tariflenmektedir. Pankreatik beta hücreleri, dokuların insüline yanıtının azaldığı insülin direnci durumunda serum glukoz dengesinin sağlanması için sekresyon kapasitelerini arttırmaktadırlar. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitede olduğu gibi GDM'nin de en önemli özelliğidir.

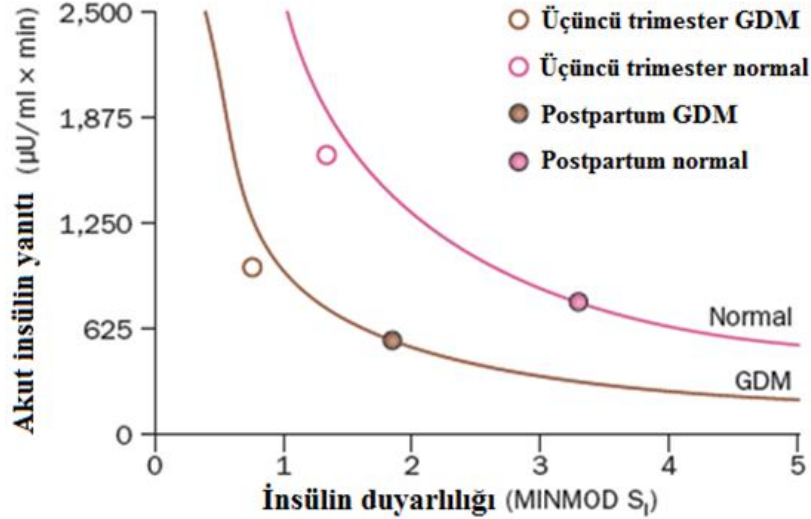
Gestasyonel diabetes mellitus gelişiminin nedeni, gebeliğin ikinci yarısında fetoplasental üniteden salgılanan kontrainsüliner hormonlar nedeniyle insülin direncinin artışı ve artan insülin ihtiyacına karşılık pankreatik beta hücrelerinin yeterli salgı yanıtı verememesidir. HPL, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin diyabetojenik duruma neden olan önde gelen plasental hormonlardır (6, 34).

İnsülin duyarlılığının azalması nedeniyle, ikinci trimester başında glukoz intoleransı belirginleşir.

Pankreatik beta hücrelerinin salgı yetersizliğine neden olan mekanizmalar üç başlık altında incelenebilir. Birincisi pankreatik beta hücrelerinin artan insülin ihtiyacına karşı yetersiz salgı yanıtıdır. Glisemik uyarıya insülin salgısının birinci fazı bozulur (39).

Bu grup, GDM' lilerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Obezite ve kronik insülin direnci patogeneizde merkezi rol oynar. İnsülin duyarlılığının konsepsiyon öncesi dönemden başlayarak seri şekilde ölçüldüğü araştırmalarda, GDM' li kadınlarda gebelik öncesi dönemde de insülin direncinin olduğu ve ikinci trimesterde belirginleştiği

saptanmıştır. Bu tespit gestasyonel diyabetin büyük oranda kronik insülin direnci zemininde geliştiğini ortaya koymaktadır. GDM' li gebelerde doğum sonrasında da insülin direncinin devam ettiği şekil 2'de gösterilmiştir (40-42).



**Şekil 2.** GDM ve sağlıklı gebelerde insülin duyarlılığı ve salgısı ilişkisi

Uzun süre devam eden yüksek insülin ihtiyacı beta hücresinde oksidatif stres ve amiloid birikimine neden olarak apoptosisi indüklemektedir. Beta hücresi kitlesinin progresif olarak azalması uzun vadede hiperglisemi ve diyabetin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (43).

İkinci durum serumda bulunan otoantikorlar (anti-islet cell, anti-GAD) nedeniyle beta hücresinin immün aracılıklı hasarındır. GDM'lilerde otoantikor pozitifliği %10'lar seviyesindedir. Bu gruptaki hastalar çoğunlukla gebelik öncesinde devam eden insülin rezervi sayesinde tanı almamış tip 1 diyabetli bireylerdir (44, 45)

Bu grupta, gebelikte gelişen insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı artar ve glukoz intoleransı belirginleşir. Pankreatik beta hücrelerinin yetersizliğine neden olan üçüncü durum ise, beta hücresindeki genetik defektler nedeniyle yetersiz insülin salgısı ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hasta grubundaki kadınlar maturity-onset diabetes of the young (MODY) subtiplerinden olabilirler. Tüm GDM'lilerin %1-5'ini oluşturmaktadırlar (46, 47). Gestasyonel diabetes mellitus açısından risk faktörü taşımayan, zayıf yapılı kadınlarda GDM ortaya çıktığı takdirde otoimmünite ve beta hücre fonksiyonlarını bozan genetik defektler akla gelmelidir. Sonuçta kontrainsülin hormonlar nedeniyle gelişen insülin direnci ve artan insülin gereksinimine karşılık beta hücresinin çeşitli nedenlerle yetersiz salgı fonksiyonu GDM'ye neden olmaktadır.

### **1.1.2.1.6. Gestasyonel Diyabet Sıklığı**

International Diabetes Federation tarafından 2011 yılında tüm dünyada diyabet prevalansı %8.3 olarak açıklanmıştır. Avrupa kıtasında yaklaşık 53 milyon erişkinin diyabetli olduğu bilinirken, erişkin yaşta diyabet prevalansı %6.7 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde 2010 yılı içerisinde gerçekleştirilen TURDEP 2 çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı saptanmıştır (48).

Dünya çapındaki diyabet hastalarının %90-95'ni tip 2 diyabetliler, %5-10' luk kısmını ise tip 1 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık olarak 78 bin çocuk tip 1 diyabetli popülasyona eklenmektedir. Diyabet sıklığına paralel olarak, anne yaşının yükselmesi ve obezitenin artış göstermesi nedeniyle gebelikte anne ve fetus için önemli komplikasyonlara neden olan GDM sıklığı da hızla artmaktadır. Ülkeler arasında farklı sonuçlar olmakla birlikte gelişmiş ekonomilerde GDM sıklığı %1,7-11,6 arasında tahmin edilmektedir (49).

Yılda 200.000'den fazla gebelik gestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (50). Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %1,3'ünde gebelik öncesi dönemde diyabet saptanmaktadır (51).

Gestasyonel diyabet gebelerin yaklaşık %7'sini (%1-14) etkilerken, genç ve obez kadınlarda sıklık giderek artmaktadır (52). Yeni tanı kılavuzlarında belirlenen glukoz eşiklerinin düşürülmesi ve bir tek yüksek değer müspet kabul edilmesi ile önümüzdeki yıllarda yapılacak prevalans çalışmalarında gestasyonel diyabet sıklığı artış gösterecektir (53).

### **1.1.2.1.7. Tarama Endikasyonları, Tanı Testleri ve İzlem**

American diabetes association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre ilk prenatal muayenede GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebelik öncesinde tanı almamış tip 2 diyabetli bireyleri ortaya çıkarmak için aşağıdaki “yüksek risk” gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) yapılmalı ve standart tanı kriterlerine göre yorumlanmalıdır. Test sonucu negatif ise 24-28. haftada OGTT tekrarlanmalıdır.

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri

- Birinci derece akrabalarda diyabet

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2011) kılavuzunda aşağıda “düşük risk” grubuna dahil olan gebelerde 24-28. haftalarda GDM açısından araştırma yapılması önerilmiştir. ADA daha önceki önerilerinde düşük risk grubundaki gebelerde diyabet taraması yapılmasını gerekli görmezken, 2013 yılı kılavuzunda diyabet tanısı almamış tüm gebelerde 24-28. haftalarda 75 gr OGTT ile tek aşamalı tarama yapılması gerektiğini vurgulamıştır (50).

- Yaşı < 25 olan
- Gebelik öncesi kilosu normal olan
- Diyabet riski düşük bir etnik gruba mensup olan
- Glukoz intoleransı öyküsü bulunmayan
- Daha önceki gebeliklerinde obstetrik komplikasyonu olmayan gebeler diyabet açısından düşük riskli kabul edilmektedir.

Gestasyonel diabetes mellitusun annede diyabet gelişim riskini ele alan önceki araştırmalara kıyasla, maternal glukoz intoleransının perinatal komplikasyonlar üzerindeki risk artışına odaklanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal hiperglisemi düzeyi ile perinatal riskler (yüksek doğum ağırlığı, sezaryen doğum, erken doğum, preeklampsi, distosi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Belirgin diyabetik düzeyde olmayan ılımlı maternal hiperglisemi seviyelerinin de önemli perinatal sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2) (54).

Bu sonuçlardan yola çıkarak International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) GDM tanısı için yeni kriterlerin belirlenmesi gerektiğini vurgulamış, 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışması baz alınarak yeni kriterler oluşturmuştur. Maternal hipergliseminin bebek sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçlarını önlemek için önceki iki aşamalı tarama ve tanı testlerinin yetersiz kaldığını, bu nedenle GDM tanısında yeni kriterlerin temel alınması gerektiğini vurgulamıştır (Tablo 3). International association of diabetes and pregnancy study group yüksek riskli kadınların ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre taranması ve tanı alması gerektiğini, tüm gebelerde 24-28. haftada 75 g glukozlu OGTT ile tek aşamalı diyabet araştırmasının yapılmasını önermiştir (Tablo 4) (55).



**Tablo 4.** Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

**IADPSG ve ADA ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile)**

Açlık	> 92mg/dl(5.1 mmol/l)
1. saat	> 180 mg/dl (10 mmol/l)
2. saat	> 153 mg/dl (8.5 mmol/l)

**IADPSG:** International Association of Diabetes and Piegnancy Study Group

**ADA:** American Diabetes Associations

**1.1.2.1.8. Komplikasyonlar**

**1.1.2.1.8.1 Fetal Komplikasyonlar**

Gestasyonel diabetes mellitus, anne ve bebekte önemli sağlık problemlerini beraberinde getirir. Gebelik sırasında en önemli riskler fetus ile ilgilidir. Makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, doğumsal anomaliler, solunum zorluğu sendromu fetusa ait komplikasyonlardır (Tablo 5) (56, 57).

Makrozomi GDM ile ilişkili görülen en sık komplikasyondur. Doğum ağırlığının > 4000 gr olan ya da haftasına göre doğum ağırlığı 90 persantil üzerinde olan bebekler makrozomik olarak adlandırılmaktadır. GDM'de makrozomi insidansı %18-29'dur. Maternal hiperglisemi, obezite, ileri anne yaşı ve multiparite makrozomi açısından en önemli risk faktörleridir. Makrozomi gelişiminde maternal glukoz seviyesi önemli rol oynar. Maternal hiperglisemi aşırı miktarda glukozun fetusa geçişine neden olarak fetus pankreasından insülin salgısını uyarır. Maternal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemi fetus için anabolizan etki gösterir ve fetusta aşırı büyümeye neden olur. Makrozomi doğum sırasında asfiksi, omuz distosisi, klavikula fraktürü ve erb paralizisi gibi bir dizi komplikasyona da predispozisyon yaratır. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için GDM'lilerde gereken durumlarda 39. hafta tamamlanmadan sezaryen doğum tercih edilir. Uzun vadede makrozomik bebekler diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar (8, 58).

Postpartum dönemde çoğu kez gözden kaçırılan bir komplikasyon ise fetal pankreatik hiperplaziye ikincil gelişen neonatal hipoglisemidir. GDM'li annelerin bebeklerinde %24'ünde neonatal dönemde serum glukoz seviyeleri 30 mg/dl'nin altına düşmektedir (59).

**Tablo 5.** Gestasyonel diyabetin fetus üzerine etkileri

- 
- Kötü glisemik kontrol ile makrozomi ve ölü doğum riski artar.
  - Doğum travması riski artar
  - Neonatal hipoglisemi riski artar
  - Çocuklarda, genç erişkin çağda obezite ve/veya diyabet gelişim riski artar
- 

Neonatal hipoglisemiden korunmak için postpartum dönemde erken emzirme (30 dk içerisinde) önerilmelidir.

#### **1.1.2.1.8.2. Maternal Komplikasyonlar**

Hipertansiyon, pre-eklampsi, obezite, polihidramnios GDM'li annelerde görülme sıklığı artmış komplikasyonlardır. Pre-eklampsi maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. GDM tanılı gebelerde pre-eklampsi sıklığı genel popülasyona kıyasla artmıştır. Hipertansiyon, mikroalbuminüri, böbrek işlev bozukluğu ve obezite pre-eklampsi için diğer risk faktörleridir. GDM'li gebeler pre-eklampsi düşündürülen semptomlar (baş ağrısı, görme bulanıklığı, sağ üst kadranda epigastrik ağrı) açısından uyarılmalı, düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalı ve yakın izlenmelidirler (56).

Obezite, tip 2 diyabet ve GDM tanılı gebelerde yaygındır. Bununla birlikte non-diyabetik antenatal popülasyonda da obezite sıklığı giderek artmaktadır. Maternal obezitenin konjenital anomaliler, ölü doğum, pre-eklampsi ve GDM açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (57).

Bu nedenle tüm kadınlar için gebeliğin erken döneminde hedef vücut ağırlıkları belirlenmeli, gebelik öncesinde vücut kitle indeksi  $>27\text{kg/m}^2$  olanlarda ikinci trimesterde kalori alımı  $25\text{ kcal/kg/gün}$  olacak şekilde kısıtlanmalıdır (60).

Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlar sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluştururlar. Bir çalışmada GDM'li kadınlarda postpartum dönemde beş yıl içerisinde diyabet gelişme riski %47 olarak belirtilmiştir. Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan kadınlarda postpartum dönemde diyabet riski artmıştır.

- Gebeliği sırasında kan şekeri regülasyonu için insülin kullanımı gereken
- Gebelik öncesi vücut ağırlığı yüksek olan
- Gebeliğin erken döneminde glukoz intoleransı olan

- Yüksek açlık glukoz seviyesi olan kadınlar diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluşturmaktadır (61, 62).

Gestasyonel diabetes mellitusun ve komplikasyonlarının tedavisinde anahtar nokta optimal maternal glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Gestasyonel diyabet açısından riskli popülasyonda yer alan gebelere gebeliğin başında tarama testleri yapılmalı, gebelik süresince yakın izlenmeli ve tüm gebelere üçüncü trimester başında OGTT uygulanmalıdır. Hastalara gebelik süresince glisemik kontrolün önemi basit ve anlaşılır şekilde anlatılmalı, istenmeyen gebeliklerden kaçınmaları vurgulanmalıdır (56).

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

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glikoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutabilmektir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Sadece AKŞ değerlerinin değil postprandiyal glikoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Postprandiyal hipergliseminin preprandiyal hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında postprandiyal birinci saat glikoz değerleri 120-140 mg/dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir (63-65).

Applications for The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 1994 bülteninde açlık plazma glikozunun 105 mg/dl ve postprandiyal (ikinci saat) plazma glikozunun 120 mg/dl olarak hedeflenmesini önermiştir. 1998'de Fourth International Workshop Conference'da hedef açlık plazma glikoz seviyesi değiştirilerek 95 mg/dl olması, postprandiyal birinci saat 140 mg/dl ve ikinci saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında tutulması önerilmiştir (66).

Amerikan Diyabet Cemiyeti 1999'da aynı önerilerde bulunmuştur. Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

##### **1.1.2.1.9.1. Diyet**

Diyet ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glikozunu 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

içererek 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 (67).

Diyet ile maternal glikoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşüş 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 de hiperglisemiden kaynaklı ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir (68, 69).

Tüm gebelik boyunca diyabetik annelerin kilo alımı 7.5-10 kg ile sınırlı kalırsa perinatal mortalite düşüktür. Gebeye verilecek total kalori aşağıdaki şekilde hesaplanır (Tablo 6).

Boy 2( m )x 27 = İdeal kilo

İdeal kilo x 35 = Günlük total ideal kalori

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

**Tablo 6.** Diyabetik gebeler için önerilen günlük kalori alımı

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

#### 1.1.2.1.9.2. Egzersiz

Tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Egzersiz ile maternal glikoz seviyesi düşer, hepatik glikoz yapımı ve klirensi düzenlenir (70).

Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glikoz konsantrasyonları izlenmiştir (71).

Egzersizin glikoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar.

#### **1.1.2.1.9.3. 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 glikozu 105 mg/dl üzerinde olduğunda insülin tedavisi başlanırken, yapılan çalışmalar açlık glikoz 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 sağlamanın yanında makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilen maternal kandaki lösin, serin, alanin gibi aminoasitlerin yükselmesini de önler.

Gestasyonel diabetes mellituslu hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glikoz düzeyinden sonra arttığı henüz tam olarak belirlenememiştir. GDM'li hastalarda insülin tedavi protokolu preprandiyalden çok postprandiyal kan şekeri profiline göre yapılırsa glikoz 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 glikoz 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 glikoz 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 glikoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 60-105mg/dl, postprandiyal <120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir (72).

#### **1.1.2.1.9.4. İnsülin Tedavi Protokolü**

Başlangıç dozu genellikle gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Gebelik haftasına göre insülin dozu Tablo 7'de belirtilmiştir. Haftalık plazma glikoz ölçümlerine göre doz arttırılabilir (73, 74).

**Tablo 7.** Gebelik haftasına göre insülin dozları

<b>Gebelik haftası</b>	<b>İnsülin dozu</b>
<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 ikili, üçlü, dörtlü protokoller şeklinde uygulanabilir.

##### **1.1.2.1.9.4.1. İkili 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.

##### **1.1.2.1.9.4.2. Üçlü protokol**

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

##### **1.1.2.1.9.4.3. Dörtlü protokol**

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

Haftalık AKŞ, TKP ( 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.

#### **1.1.2.1.9.5. GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler**

Gestasyonel diabetes 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 (OAHA), 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

#### **1.1.2.1.10. Doğum Sonrası GDM'li Hastalar**

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

75 g OGTT'de;

2. saat plazma glikozu < 140 mg/dl: Normal glikoz toleransı

2. saat plazma glikozu > 140 mg/dl ve <200 mg/dl: Bozulmuş glikoz toleransı

2. saat plazma glikozu > 200mg/dl: DM tanısı

#### **1.1.3.Miyokinler ve Adipokinler**

Metabolizmanın hormonal regülasyonu ile ilgili görüşler son yirmi yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Özellikle adipoz doku üzerinde yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak apidoz dokudan salınan adipsin (complement factor D), sonrasında beyin ile adipoz doku arasında iletişimi sağlayan leptin tanımlanmıştır (75, 76).

Adiponektin, resistin, visfatin gibi çok sayıda adipokin listeye eklenmiştir (77). Bu moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden endokrin etkisi olan moleküller salgılıyor olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca adipoz dokudan salınan çoğu molekülün (adiponektin hariç) proinflamatuvar etkinliği olduğu, potansiyel olarak

obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladıkları gösterilmiştir. Bu durumda adipoz doku karşısında koruyucu özelliği olan ve proinflatuvar etkinliğine karşı dengeleyici özelliği olan bir doku veya dokuların varlığı araştırılmaya başlanmıştır (78).

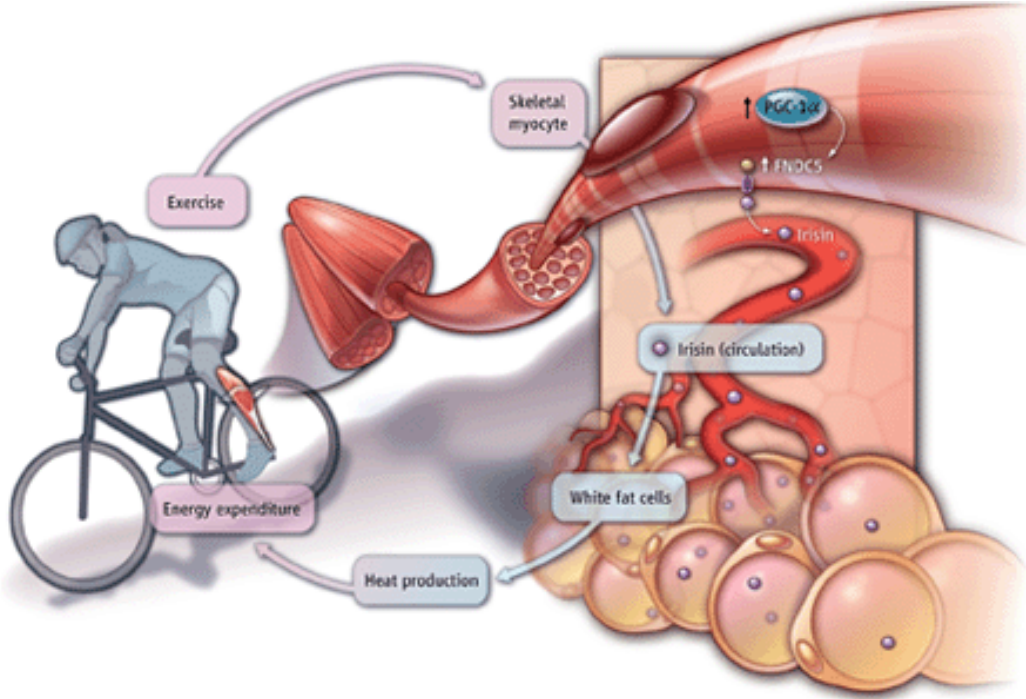
Kısa periyotlar halinde de olsa fiziksel inaktivite durumunda insülin sensitivitesinde azalma, postbrandial kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir (79, 80).

Bunu bir sonucu olarakta fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalık progresyonunda ve prematur ölümlerde artış görülmektedir (81). Fiziksel inaktivite ile tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalık, kolon kanseri, postmenapozal meme kanseri ve osteoporoz risklerinde artış olmaktadır (82-86).

Sonuçta kas dokusundan egzersiz yapılması ile adipoz dokunun proinflatuvar etkinliğine karşı bir takım koruyucu etkinliği olan proteinlerin salgılandığı görüşü oluşmuştur (Şekil 3).

Kas hücrelerinin bazı hormonal faktörleri üretip salgılayabileceği fikri yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesinden önceki yıllara dayanır. Yarım asır önce araştırmacılar, kontraksiyonlar nedeniyle oluşan artmış glikoz ihtiyacına yanıt olarak kas hücrelerinden salınan hormonal bir faktör tanımlamışlardır (87).

İlk başta bilgilerin yetersiz olduğu dönemde bu faktör "egzersiz faktörü" veya "çalışma faktörü" olarak adlandırılmıştır. Daha sonrasında yapılan çalışmalar sonucu bu faktörün tek olmadığı kas hücrelerinden çok sayıda hormonal etkisi olan faktörün salındığı gösterilmiştir (88).



**Şekil 3.** Miyosit-Adiposit bağlantısı

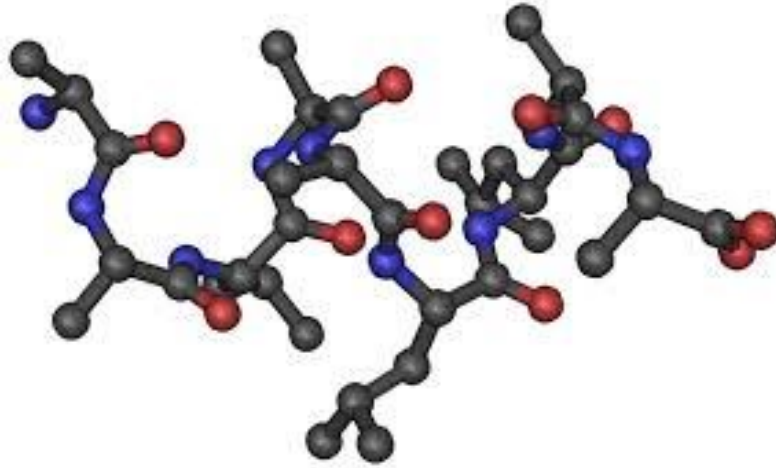
Bu şekilde kontrakte olan iskelet kasının yağ dokusu, karaciğer, kardiovasküler sistem ve beyin gibi diğer organlar ile iletişime geçebildiği düşünülmüştür.

İskelet kasi, normal kilolu kişilerin vücut ağırlığının %40 oluşturan en büyük organıdır. Son dekatta iskelet kasının yüksek sekretuar kapasitesinin olduğu tanımlanmıştır (89). 2003 yılında endokrin etkisi olan bu sitokin ve peptidlerin "miyokin" olarak sınıflandırılması önerilmiştir (88).

Tanımlanan bu myokinler arasında myostatin, IL6, IL7, BDNF, IL8, IL15, LİF, IGF 1, FGF 2, FSTL 1 ve irisin sayılabilir (90).

### 1.1.3.1. İrisin

İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. (12) tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir (Şekil 4). İrisin ATP' nin yapısını parçalayıp ısı üretimini arttıran yeni bir ayrıştırıcı, ısı açığa çıkaran peptid olabilir (91).



**Şekil 4.** İrisin proteinin yapısı

İrisin proteini fibronectin type III domain containing (FNDC 5) geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanlarda 1p35.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan gen ratlarda 5q36 kromozomal bölgesinde lokalizedir (92). FNDC5, proteolitik olarak yarıklanıp sekrete edilir. Bununla birlikte bu proteinin proteolizi, pekçok yönüyle henüz aydınlatılamamıştır. Bu yüzden molekül ağırlığındaki bu muhtemel tutarsızlıklar, kültür ortamında glukozilasyona atfedilebilirken, fare plazmasında glukozilasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden teorik olarak, çözünebilen salgılanmış form olarak adlandırılan irisinin, 12kda molekül ağırlığına sahip olduğu düşünülmektedir (12, 93).

İrisin kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından sekrete edilir (12, 94).

İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilir. Bilhassa kalp kasının toplam hacmi irisin düzeyini etkileyecektir (92). Yakın zamanda kalp kasının iskelet kasına oranla daha fazla irisin ürettiği bildirilmiştir (95).

İrisin kemirgenler ve insanlarda genellikle kasta eksprese edilir (96).

İrisin egzersiz ile indüklenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktadır(13). Boström ve ark. (12) irisinin dayanıklılık egzersizlerine bağlı olarak eksprese edildiğini raporlanmıştır. İrisin seviyeleri 3 hafta boyunca serbest tekerlek çeviren farelerde yükseldi. Bu bulgu 10 hafta boyunca dayanıklılık egzersizleri yapan 8 sağlıklı insanda da gözlenmiştir.

İrisin düzeyleri ile vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmış ve vücut kitle indeksi aralığı 20-48kg/m<sup>2</sup> olan bireylerdeki bir çalışmada irisin ile pozitif bağıntı yönünde bir eğilim gözlenmiştir (96).

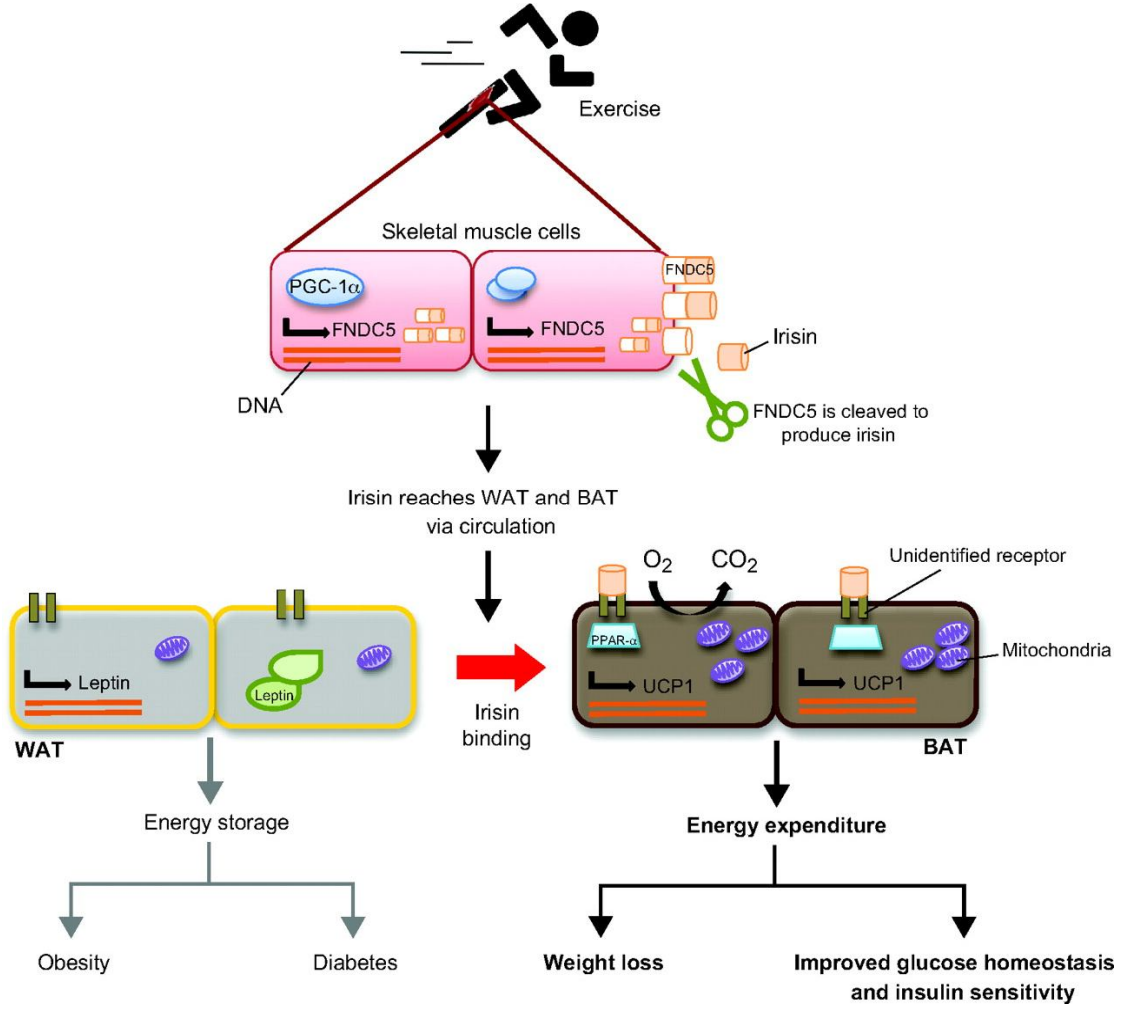
Boström ve ark.(12) orijinal çalışması, FNDC5 ekspresyonunun egzersiz ile indüklenip ardından FNDC5' in kırılarak irisinin serbestlendiği bir yolak gösterdi. Boström ve ark. irisin'in belirli beyaz yağ dokusunu, kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü, in-vivo ve in-vitro kültürde ispatladılar.

Roca Rivalda ve ekibi tarafından ileri sürülen bilgiye göre, irisin sadece kas dokusundan sentezlenmeyip aynı zamanda FNDC5 kırılarak, adipoz dokudan da sentezlendiği rapor edilmiştir. Diğer bir anlatımla, subkutan yağ dokusunun FNDC5/İrisin'i visseral yağ dokusuna göre daha fazla salgıladığı bulundu. Bu durum visseral yağ dokusunun, metabolik komplikasyonlarla daha fazla ilişkili olabileceğini yeniden akla getirdi. Aynı çalışmada, kısa periyotlu egzersiz çalışmalarının FNDC5 sekresyonunu beyaz yağ dokusundan arttırdığını bildirmişlerdir. Ek olarak irisin salınımı belirgin bir biçimde aç bırakılan hayvanlarda azalırken şişmanlatılmış hayvanlarda ise arttığı ileri sürülmüş ve bunun da insülin direnci ile bağlantısı olabileceğini ileri sürülmüştür (88).

Memelilerde egzersizin çeşitli organ sistemleri üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmekteydi (95). Ancak son yıllara kadar bu faydalı etkilerin oluş mekanizması ile ilgili bilgilerde eksiklikler mevcuttu.

Egzersizin, bir transkripsiyon co-faktörü olan PPAR gama co-aktivatör 1 alfa (PGCİ alfa) aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir (96).

Egzersiz sonucu kas hücresinde PGCİ alfa ekspresyonunun artması durumunda FNDC5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji metabolizmasında etkili olan bu protein "irisin" olarak adlandırılmıştır (12) (Şekil 5).



**Şekil 5.** Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri (97)

Başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen uncoupling protein 1 (UCP1), PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfa uyarısı ile salınmaktadır. Kas dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC1 uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP1 düzeylerinin artması ile mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir. UCP1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır (98).

Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir (99). Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuvar

özelliğindeki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Diyabet ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR gama co-aktivatörü olan PGCİ alfanın oldukça kritik bir önemi vardır. İrisin, PGCİ alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gösterilmiştir (10).

#### **1.1.3.1.1. Santral Sinir Sistemi ve İrisin**

İskelet kası ve yağ dokusu arasındaki etkileşime binayen FNDC5/İrisin' in santral sinir sisteminde rolü olabileceği ifade edildi. Doğrusu bu düşüncenin oluşumunda, daha önce FNDC5'e ters istikamette görev alan PGC1-alfa'nın beyin dokusu gibi primer metabolik fonksiyonları bulunmayan dokularda faydalarının olduğunun belirlenmesi, etkili oldu (100, 101).

İmmünohistokimyasal çalışmalar, son günlerde sıçanlarda ve farelerde purkinje hücrelerinin purkinje hücrelerinin irisin ve aynı zamanda FNDC5 ekspresyon ettiklerinin gösterdi (102).

#### **1.1.3.1.2. İrisinin Metabolik Etkileri**

Geçtiğimiz iki yıl boyunca pek çok çalışma, FNDC5/İrisin' in fizyolojik durumlar ve hastalıklardaki rolünü aydınlatmaya çalıştı. Spielgman' ın grubu sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizlerinin, bazal düzeye kıyasla, plazma irisin düzeyini arttırdığını gösterdi (12).

Diğer çalışmalar, diğer miyokinlerin ve irisinin farklı fizyolojik durumlardaki rolünü aydınlatmaya çalıştı. Ne zaman erkek farelerde kalori kısıtlamasına gidildiğinde, diyet ile ilişkili olarak, plazma miyonektin, miyostatin veya irisin düzeyinde belirgin değişiklik görülmedi. Buna rağmen yağlı ve yağlı olmayan kitlede ve aynı zamanda insülin direncinde belirgin değişiklikler oldu (103).

Birtakım, birbiriyle çelişkili bilgilerin bildirilmesine rağmen (irisinin rolünün henüz kesin olarak bilinmiyor olmasına rağmen) irisinin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şişmanlık ile ilişkili olması, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasında etkiler gibi birçok fizyolojik özelliğinin olduğu öne sürüldü (104-106).

Yakın zamanda kalp kasının iskelet kasına oranla daha fazla irisin ürettiği bildirildi. İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilir. Bilhassa kalp kasının toplam hacmi (irisinin en iyi kaynağı) irisin düzeyini etkileyecektir (12).

Öyle görünüyor ki, fizyolojik koşullara bağlı olarak, egzersiz irisin düzeyini etkileyebilmektedir. Bu bilgi ışığında yapılan yeni bir çalışma gösterdi ki; hemodiyaliz uygulanan hastalar, sağlıklı bireylere göre daha düşük plazma irisin düzeyine sahip oluyor ve aynı zamanda egzersiz çalışmalarına verdikleri irisin yanıtında direnç oluşuyor, bu yüzden artmakta olan kas kitlelerine rağmen, daha yüksek irisin düzeylerine ulaşamıyorlar (107).

Ek olarak, bariatrik cerrahinin indüklediği kilo kaybının, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak irisin düzeylerini düşürdüğü bildirildi (96).

Dolaşımdaki irisinin, kas kütlesi, estradiol düzeyleri ile direkt olarak ilişkili olduğu ve orta yaşlı kadınlarda yaş ile ters ilişkili olduğu bulundu. Aynı zamanda irisin düzeyi, yaş, insülin düzeyi, kolesterol düzeyi ve adinopektin düzeyleri ile de ters ilişkilidir (96, 108, 109)

Obez yetişkinlerde, intrahepatik trigliserit içeriği ile de ters ilişkilidir (110).

Gelecekte obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda irisin terapötik etkinlikte kullanılabilineceği öngörülmektedir.

Bu çalışmada gestasyonel diyabetes mellitusta serum irisin düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.08.2013/02-02 tarih-karar no ile gerekli etik kurul izni alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'ne sunulmuş olup FÜBAP tarafından TF.13.50 no ile kabul edilmiştir.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

Tüm katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

### 2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- GDM grubu
  - 24-28. gebelik haftasında,
  - Araştırmaya katılmaya gönüllü
  - Gestasyonel diyabet tanısı olan, (ADA 2012 önerileri doğrultusunda, 75 gr OGTT sonucu tanı konulmuş)
  - 18 yaşından büyük hastalar
- Sağlıklı kontrol grubu
  - 24-28 gebelik haftasında,
  - Araştırmaya katılmaya gönüllü olan
  - Yapılan 75 gr OGTT sonucu normal sınırlarda olan
  - 18 yaşından büyük hastalar

### 2.2. Çalışmaya alınmama kriterleri

Ağır bir fiziksel hastalığı olan, alkol, sigara ve uyuşturucu madde kullanımı olan, BMI >30, hipertansiyonu olanlar, pregestasyonel diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezliği, herhangi bir endokrin bozukluğu, hematolojik hastalığı olanlar, gastrik ya da intestinal cerrahi öyküsü ve son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.) veya enfeksiyonu

olan olgular ve obstetrik USG'de fetal biyometrisi %10–90 persentil dışında olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

### **2.3. Çalışmaya alınan hastaların gruplara ayrılması**

Çalışmaya Ağustos 2013- Mart 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen 18-40 yaş arası, 24-28. gebelik haftalarında GDM tanısı konulan 40 olgu ve 40 gönüllü sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gönüllü katılımcı dahil edildi.

Hastalar gestasyonel diyabeti olan ve normal sağlıklı gebe olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta kendi içerisinde ikinci ve üçüncü trimesterinde olan gebeler olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Grup1 (n=40): Gestasyonel Diabetes Mellitusu olan grup

Grup1A (n=20): İkinci trimesterde olan gebeler

Grup1B (n=20): Üçüncü trimesterde olan gebeler

Grup2 (n=40): Sağlıklı gebe (kontrol) grubu

Grup2A (n=20): İkinci trimesterde olan gebeler

Grup2B (n=20): Üçüncü trimesterde olan gebeler

### **2.4. Hastaların klinik değerlendirilmesi**

24 ile 28. gebelik haftasında olan olgulara, 8 saatlik açlıktan sonra ve 75 gr glikoz içeren sıvı içirildikten 1 ve 2 saat sonra kan glikoz değerlerine bakıldı. Açlık kan şekeri 92 mg/dl, 1. saat ve 2. saat kan şekeri sırasıyla 180 mg/dl ve 153 mg/dl eşik değer kabul edilerek, bu değerlerden en az birine eşit yada daha yüksek kan glikoz düzeyi olanlarda GDM tanısı konuldu.

Tüm olguların demografik verileri (boy, yaş, kilo), vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>)), gravida (gebelik sayısı), parite (canlı doğum sayısı), abortus sayısı, ortalama arteriyel basınç ölçümleri, son adet tarihine göre gebelik haftası ve obstetrik ultrasonografik bilgileri kaydedildi. Tam kan, biyokimya ve idrar analizleri yapıldı.

### **2.5. Laboratuvar değerlendirmesi**

Hastalardan alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumları çalışma gününe kadar -80°C saklandı. Serum irisini düzeylerini belirlemek için

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ekstraksiyon yapılarak Phoenix marka irisin (human, rat, mouse) ELİSA (Biotek Elx-50) kit protokolüne (ELİSA Kit: Katalog no: EK-067-52, Lot no: 604908, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) uygun olarak çalışıldı.

## **2.6. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel incelemede SPSS 12.0 (The Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, ABD) programı kullanıldı. Elde edilen veriler, ortalama±SD olarak kaydedildi. Parametrik testlerin analizinde varyasyon analizi (ANOVA), gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptandığında post Tukey HSD testi uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerin grup içi karşılaştırılmasında paried t testi uygulandı.  $P < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Demografik bulgular

Hastaların demografik özelliklerine göre yapılan istatistiksel analiz sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $P > 0.05$ ) (Tablo8).

**Tablo 8.** Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
Yaş (yıl)	29,75±3,87	35,45±5,94	26,40±5,78	29,55±6,41
Kilo (kg)	72,75±12,31	74,55±11,98	68,00±7,00	73,38±11,4
Boy (cm)	161,00±6,05	162,05±6,34	162,90±6,39	161,30±5,42

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

#### 3.2. BMI sonuçları

Hastaların BMI özelliklerine göre yapılan istatistiksel analiz sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo9).

**Tablo 9.** Grupların BMI karşılaştırılması (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
BMI	27,73±4,13	28,41±4,56	25,58±2,02	28,23±4,56

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

BMI: vucut kitle indeksi

#### 3.3. GH sonuçları

Hastaların GH özelliklerine göre yapılan istatistiksel analiz sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $P > 0.05$ ) (Tablo10).

**Tablo 10.** Grupların gebelik haftası karşılaştırılması (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
GH	25,50±1,23	35,50±3,31	23,90±2,33	33,20±3,44

GH: gebelik haftası

### 3.4. Sistolik ve diyastolik kan basıncı sonuçları

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı özelliklerine göre yapılan istatistiksel analiz sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.  $P > 0.05$  (Tablo11).

**Tablo 11.** Grupların sistolik ve diyastolik kan basıncı sonuçları (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
<b>SKB(mmHg)</b>	108,50±16,63	113,75±16,04	113,75±12,7	109,75±8,80
<b>DKB(mmHg)</b>	71,00±11,19	70,50±9,98	69,23±9,77	70,75±8,31

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ( $p < 0.05$ ).

**SKB:** sistolik kan basıncı **DKB:** diyastolik kan basıncı

### 3.5. Gravida parite ve abortus değerleri

Gravida ve parite açısından Grup 2A ile kıyaslandığında Grup 1A' da, Grup 2B ile kıyaslandığında Grup 1B' de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası abortus açısından bir farklılık saptanmadı (Tablo12).

**Tablo12.** Grupların gravida, parite ve abortus sonuçları (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
<b>Gravida*</b>	2(1-6) <sup>a</sup>	4(1-9) <sup>b</sup>	1(1-4)	2(1-5)
<b>Parite*</b>	2(1-6) <sup>a</sup>	2(0-9) <sup>b</sup>	0(0-2)	1(0-3)
<b>Abortus *</b>	0(0-3)	0(0-2)	0(0-2)	0(0-3)

\*median(minimum - maksimum), değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Grup2A ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> Grup2B ile karşılaştırıldığında ( $p < 0.05$ ).

### 3.6. Serum irisin düzeyi

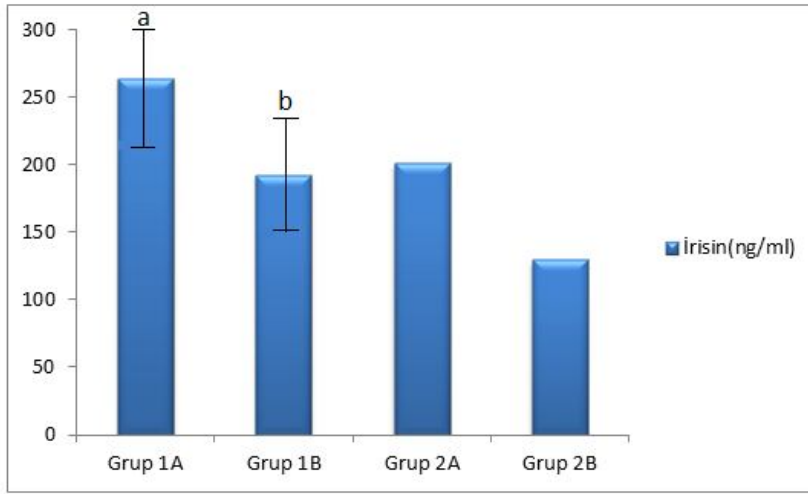
Gruplar arası karşılaştırmada serum irisin düzeyi; GDM li 2.trimester grubunda (Grup1A) sağlıklı 2.trimester grubundan (Grup 2A), GDM li 3.trimesterde (Grup 1B) ise sağlıklı 2.trimesterden (Grup 2B) anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada ise; İrisin düzeyi her iki grupta 2.trimesterde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p < 0.05$ ) (Tablo10) (Şekil 6).

**Tablo 13.** Grupların serum irisin düzeyi karşılaştırılması (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
<b>İrisin(ng/ml)</b>	263,70±127,69 <sup>a</sup>	192,29±84,84 <sup>b</sup>	201,06±87,8	129,33±53,8

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir (p<0.05).

<sup>a</sup>Grup 2A ile karşılaştırıldığında <sup>b</sup>Grup 2B ile karşılaştırıldığında ( p<0.05).



<sup>a</sup>Grup 2A ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>Grup 2B ile karşılaştırıldığında ( p<0.05).

**Şekil 6.** Serum irisin düzeyleri

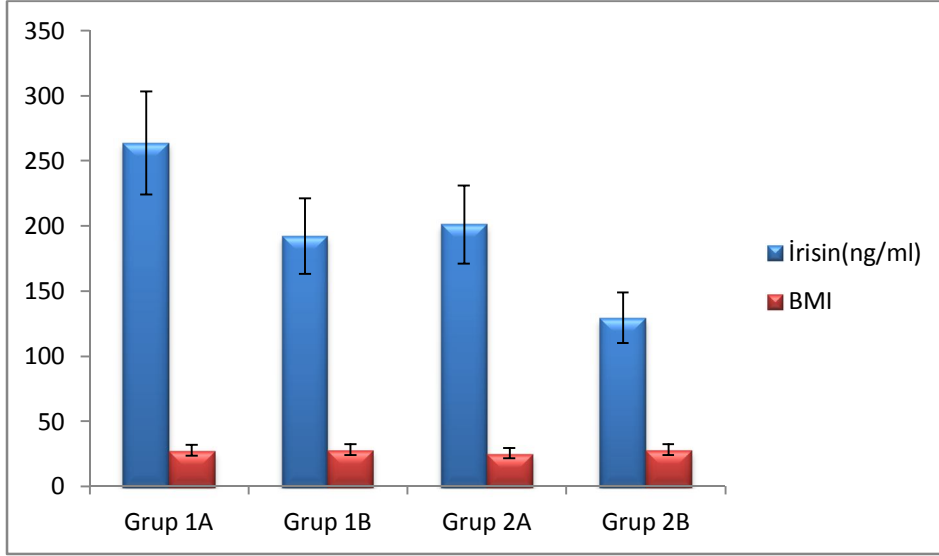
### 3.7. Vücut kitle indeksi ile irisin arasındaki ilişki

Vücut kitle indeksi ile irisin arasında GDM grubunda zayıf negatiflik ( $r = - 0,075, -0,19$ ) kontrol grubunda ise zayıf pozitifliğe ( $r = 0,33, 0,03$ ) rastlanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo14) (Şekil 7).

**Tablo 14.** Grupların serum irisin düzeyi ve BMI (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
<b>İrisin(ng/ml)</b>	263,70±127,69	192,29±84,84	201,06±87,8	129,33±53,8
<b>BMI</b>	27,73±4,13	28,41±4,56	25,58±2,02	28,23±4,56

**BMI:** Vucut kitle indeksi



**Şekil 7.** Serum irisin düzeyi ve BMI arasındaki ilişki

Çalışmadaki tüm gruplara ait parametreler Tablo 15' de özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Hastalardan elde edilen klinik ve biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)

	Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)	
	Grup 1A (n=20)	Grup 1B (n=20)	Grup 2A (n=20)	Grup 2B (n=20)
<b>İrisin(ng/ml)</b>	263,70±127,69 <sup>a</sup>	192,29±84,84 <sup>b</sup>	201,06±87,8	129,33±53,8
<b>BMI</b>	27,73±4,13	28,41±4,56	25,58±2,02	28,23±4,56
<b>GH</b>	25,50±1,23	35,50±3,31	23,90±2,33	33,20±3,44
<b>SKB(mmHg)</b>	108,50±16,63	113,75±16,04	113,75±12,7	109,75±8,80
<b>DKB(mmHg)</b>	71,00±11,19	70,50±9,98	69,23±9,77	70,75±8,31
<b>Gravida*</b>	2(1-6) <sup>a</sup>	4(1-9) <sup>b</sup>	1(1-4)	2(1-5)
<b>Parite*</b>	2(1-6) <sup>a</sup>	2(0-9) <sup>b</sup>	0(0-2)	1(0-3)
<b>Abortus *</b>	0(0-3)	0(0-2)	0(0-2)	0(0-3)

\*Median(minimum-maksimum), değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **BMI:** Vucut kitle indexi **GH:** Gebelik haftası. **SKB:** Sistolik kan basıncı. **DKB:** Diyastolik kan basıncı. <sup>a</sup>Grup 2A ile karşılaştırıldığında. <sup>b</sup>Grup 2B ile karşılaştırıldığında ( p<0.05).

#### 4. TARTIŞMA

Diyabet, gebelikte oldukça sık görülen tıbbi bir komplikasyondur. Değişik etyopatolojik nedenlerle insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denir (22). Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in utero ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (6).

Gestasyonel diabetes mellitusun arkasındaki gerçek fizyopatolojik süreçler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun bu hastalığın patofizyolojisinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (30).

İnsülin direnci, özellikle plasentadan salgılanan diyabetojenik özelliği olan hormonların (growth hormon, kortikotropin releasing hormon, human plasental laktojen ve progesteron) seviyesinde artış olması ile ortaya çıkmaktadır. Bu hormonların direkt hiperglisemik etkilerinin yanında, mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olan İnsülin postreseptör düzeyinde direnç sonucu geliştiği de düşünülmektedir (31, 32).

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin ana amacı, fetusa yeterli enerji sağlamaktır. İlk trimesterde depo edilmekte olan enerji sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanmaktadır. İlk trimesterde glukozun periferik kullanımı arttığı için açlık kan glukoz seviyesi daha düşüktür. Ancak yemek sonrası glukoz düzeyleri daha uzun süre yüksek kalır. Bu da insüline olan periferik direncin artmasını gösterir. İlk trimester anabolik dönem olarak bilinir ve glukoneogenezin arttığı dönem olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının artmasıyla karakterizedir. Gebeliğin ikinci yarısı katabolik dönem olup sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan hormon olan human plasental laktojen (HPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak büyüme gösterir. HPL'nin artışı yağ dokusunda lipolizi arttırarak glukoz ve aminoasitler fetus ihtiyacı için saklanır. HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin insülin direncinden sorumlu olan hormonlar olarak bilinirler ve

insüline duyarlı olan hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Gebelik süresinde insülin reseptörlerinde herhangi bir azalma olmadığında bilinmektedir (10).

Adipokin denilen adipoz dokudan kaynaklanan hormonların glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki rolleri bilinmekle beraber metabolik hastalıkların patogeneğinde adipokin sentez bozukluklarının önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (11).

Metabolizmanın homeostazisi sürecinde iskelet kasından metabolik süreçte rol oynayan myokin adı verilen çeşitli peptidler ve sitokinler salınmaktadır. Myokinlerin otokrin, parakrin ve hormonal etkileri vardır. Son yıllarda enerji tüketiminde ve termogeneze önemli rolü olduğu anlaşılan ve bir myokin olan irisin keşfedilmiştir. İrisin kastan salınarak beyaz yağ dokusunu, kahverengi yağ dokusuna dönüştürmekte, enerji tüketiminde ve termogeneze önemli rol oynamaktadır (113, 114).

Enerji metabolizmasında görev alan irisin 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapılı myokindir (12).

İrisin bir membran proteini olan FNDC5 (Membrane protein fibronectine type III domain containing-5)'in N-terminal parçasının ayrılması ile oluşmaktadır.

Boström ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir çalışmada, irisinin farelerde beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğü, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu araştırmada irisinin kilo kaybına ve oksijen tüketiminde artışa neden olduğu görülmüştür (12).

Egzersiz etkisi ile beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusuna farklılaşarak metabolik aktivitesini arttırdığı ve bu durumun enerji balansını harcama yönünde değiştirerek kilo kontrolünde ve glukoz metabolizmasında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (95).

Bu çalışmada gestasyonel diyabetes mellitusta serum irisin düzeyini araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, gruplar arası karşılaştırmada serum irisin düzeyi; GDM'li 2.trimester grubunda, sağlıklı 2.trimester grubundan, GDM'li 3.trimesterde ise sağlıklı 2.trimester grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Grup içi karşılaştırmada ise; irisin düzeyi her iki grupta 2.trimesterde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi.

Gümüş ve ark. (113), 30'u GDM'li 31'i sağlıklı olmak 61 gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında, GDM'li grupta serum irisin düzeylerini çalışmamıza benzer şekilde yüksek bulmuşlardı. Bununla birlikte Gümüş ve ark. (113) önceki yapılan çalışmalarla zıtlık olduğunu belirtmiş ve insülin direncini yüksek bulmalarına rağmen bu zıtlığın nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır.

Ebert ve ark. (114) ise yaptıkları çalışmalarında 74 GDM'li ve 74 sağlıklı gebede ortalama irisin seviyelerinin GDM'li hasta grubunda çalışmamıza benzer şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmalar çalışmamızla paralellik göstermekteydi.

Bununla birlikte Guardiola-Diaz ve ark (99), ile Hojlund ve ark (106) yakın zamanda yapmış oldukları çalışmalarında insülin direncinin arttığı bilinen tip 2 diyabeti olan bireylerde kontrol grubuna göre irisin seviyelerini, çalışmamızın aksine, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptamışlardır.

Kuzmicki ve ark. (115) yapmış oldukları çalışmalarında 130 GDM'li ve 140 kontrol grubunu karşılaştırmış olup ortalama serum irisin düzeylerini GDM grubunda anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada serum irisin konsantrasyonu gebe kadınlarda belirgin şekilde arttığı, fakat GDM'li kadınlarda ise anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür.

Bu çalışmalara benzer şekilde;

Choi ve ark.(100)'nın yaptığı çalışmada serum irisin seviyeleri tip 2 diyabette düşük bulunmuş, yeni tanı alan tip 2 diyabetlilerde ise ters ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar irisinin glikoz toleransında ve tip 2 diyabette kritik öneme sahip olduğunu desteklemektedir. Bu çalışma 104 normal glukoz toleranslı (NGT) ve yeni tesbit edilen tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılmış ve NGT grubu ile karşılaştırıldığında yeni tesbit edilen tip 2 diyabet grubunda serum irisin seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İrisinin glukoz intoleransında ve tip 2 diyabette önemli bir rolü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bununla birlikte, Yan ve ark. (116) ortalama yaşı 53,2 olan 1115 obez metabolik sendromlu yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, serum irisin düzeyini anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya alınanların kalça çevresi ile serum irisin seviyesi arasında negatif ilişki sınırdan istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardı. Bu sonuçlara göre irisinin insülin rezistansı ve metabolik sendromda önemli rol

oynayabilecegi ve gelecekteki prospektif çalışmalar ile bu durum araştırılması gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Aydın ve ark. (104) çalışmalarında GDM' li hastalarda serum irisin düzeylerini anlamlı olarak azalmış bulmuş bu azalmayı insülin direnciyle ilişkilendirmişlerdir.

Ayrıca Yüksel ve ark. (117), Aydın ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde 20 GDM' li, 20 sağlıklı gebede maternal ve kord kanı irisin düzeylerini araştırmış ve GDM'li kadınlarda serum irisin düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Yapılan bu çalışmalar ise bizim bulgularımızla zıtlık göstermekteydi.

Çalışmamızdaki bu zıtlık bir kısım tartışılabilir kısıtlılıklara ve GDM'li hastaların farklı şekilde tedavi protokollerinden kaynaklanabilir. Zira GDM'li hastalarda kan şekeri düzeyine bağlı olarak; insülin tedavisi başta olmak üzere diyet ve egzersiz uygulanmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların tedavi şekilleri özellikle egzersiz düzeyleri bilinmediğinden serum irisin düzeyindeki değişiklikler farklı sonuçların çıkmasına sebep olmuş olabilir. Zira irisin hormonunun egzersiz ile uyarıldığı ve iskelet kaslarından salınımının olduğu bilinmektedir (12).

Gümüş ve ark. (113) yaptığı çalışmada, egzersiz yapma sıklığı ile irisin düzeylerini değerlendirmiş, egzersiz yapan grupta irisin düzeyleri, hiç egzersiz yapmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulmuştur.

Fiziksel aktivitenin kardiovasküler hastalıklara, metabolik sendroma ve diyabete karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Egzersizin bu olumlu etkisinin kas dokusundan salgılanan myokinler sayesinde olduğu düşünülmektedir. Farelerde ve insanlarda egzersiz ile irisin salınımının arttığı gösterilmiştir. İrisin enerji tüketimini arttırmakta, kilo kaybına neden olmakta ve insülin direncini azaltmaktadır (13, 118).

Hayvan çalışmalarında egzersiz uyarısı ile irisin seviyelerinin arttığı saptanmıştır (119).

Yapılan bu çalışmalarda bulunan irisin düzeylerindeki farklılıklarda, egzersizin belirgin bir rol oynadığını ve çalışmalarda fiziksel aktivite ve egzersizin iyice sorgulanmasının gerekliliğini ortaya koyduğu söylenilebilir.

Çalışmamızda irisin düzeyi ile vucut kitle indeksi ile irisin arasında GDM grubunda zayıf negatif, kontrol grubunda ise zayıf pozitif istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki gözlenmiştir.

Stengel ve ark. (120) yapmış olduğu çalışmada serum irisin seviyeleri ile BMI arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, anoreksia nervosa bireyler ile obez bireyleri de kapsayan, 40 kişinin dahil edildiği, çalışmanın sonucunda BMI ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir.

Liu ve ark. (106) yapmış oldukları çalışmada BMI ile irisin arasında pozitif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır.

Pardo ve ark. (121) yaptıkları çalışmada serum irisin seviyelerinin günlük fiziksel aktiviteden bağımsız olarak harcanan enerjiden etkilendiğini fakat esas katkıda bulunan faktörün vucut yağ kitlesi olduğu sonucuna varmışlardır. Plazma irisin seviyeleri anoreksijenik ve normal ağırlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve obezlerde anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. İrisinin vucut ağırlığı, BMI ve vucut yağ miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, cinsiyet ve yaş grupları aynı olanlarda irisin seviyeleri BMI ile pozitif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır.

Hofmann ve ark. (122) yaptıkları çalışmada 39 anoreksik kadın hasta alınmış ve hastalar orta ve yüksek aktivite yaptırılan iki gruba ayrılmış ve irisin ile aktivite parametreleri arasında korelasyon saptanmamış. Sonuç olarak vucut kitlesinin ciddi azalma gösterdiği anoreksiya nervosa hastalarda irisin ile egzersiz arasında ilişki bulunamamıştır.

Sesti ve ark. (123) yaptıkları çalışmada, BMI yüksek olanlarda irisin seviyesini yüksek bulunmuşlardır.

Gümüş ve ark. (113). çalışmalarında da benzer şekilde irisin düzeyi ile gebelik öncesi BMI değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada; GDM' li gebelerde serum irisin düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu, BMI ile irisin arasında bir korelasyon olmadığı, ileride yapılacak çalışmalarda fiziksel aktivite ve egzersizin sorgulanmasının gerekliliği, daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu ve GDM ile irisin arasındaki fizyopatolojik mekanizmalar aydınlatılabildiği takdirde klinik olarak irisin ile ilgili tedavi seçeneklerinin olabileceği kanaatine varılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes Care* 1991; 2: 39-43.
2. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68: 1769–1772.
3. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 5-8.
4. Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy. *Diabet Metab* 1990; 16: 113-185.
5. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health* 2006;96: 1643-1648.
6. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995; 79: 709.
7. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-873.
8. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 79-84.
9. Vambergue A, Nuttenst M, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen P, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complication? *Diabetic Med* 2000; 17: 203-208.
10. Moore TR. Diabetes in pregnancy. *Maternal and fetal medicine; Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R, Jay D, (eds). 5th edition, Saunders, 2004: 1023-1057
11. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314: 1–16.

12. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
13. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
14. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2011.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: 2011: 816
16. TURDEP-II. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II, 2010.
17. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 4th ed. 2009,
18. World Health Organization, Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.
19. Erdoğan G. Diabetes Mellitusun Tedavisi 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997.
20. Adalet K, Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. 1. Baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2013: 1043.
21. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27: 5-10.
22. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 103-105.
23. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. Baskı. Güneş Kitabevi, 2006: 435-450.

24. Cunningham FG. Diabetes. Williams Obstetrics McGraw Hill: 2001; 1360-1377.
25. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment McGraw Hill, 2003: 326-338
26. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29: 43-48
27. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet Med 2002; 19: 351-358.
28. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diabetes. Williams Obstetrics 2005; 51: 1359-1382.
29. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 112-119.
30. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1256-1261.
31. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 87-98.
32. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. J Nutr 2003; 133: 1674-1683.
33. Felice P, Donato D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. Uptodate May 2012.
34. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes 1999; 48: 1807-1814.

- 35-** Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1470-1475.
- 36-** Brelje TC. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993; 132: 879-887.
- 37-** Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010; 16: 804-808.
- 38-** Shao, J. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49: 603-610.
- 39-** Buchanan TA, Metzger BA, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance and mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-1014.
- 40-** Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903-916.
- 41-** Catalano PM, Tzybir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: 60-67.
- 42-** Langer O, Yogev Y, Xenakis E, Brustman L. Over weight and obese gestational diabetes: the impact of pregnancy outcome. *Am J Obst Gynecol* 2005 Jun; 192: 1768-1776.

- 43- Conway DL, Catalano PM. Management of delivery. Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care, Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (Eds), American Diabetes Association, Alexandria, 2008: 584.
- 44- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 848-854.
- 45- Petersen JS. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 1996; 39: 1329-1333.
- 46- Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 68-71.
- 47- Kousta E, Ellard S, Allen LI, Saker PJ, Huxtable SJ, Hattersley AT, McCarthy MI. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med* 2001;18: 683-684.
- 48- Satman İ. [www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf](http://www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf). 2011
- 49- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.
- 50- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35: 64-71.
- 51- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899-904.

- 52-** Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.
- 53-** Schneider S, Bock C, Wetzell M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med* 2012; 0: 1-10.
- 54-** Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
- 55-** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- 56-** Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.
- 57-** Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-1158.
- 58-** Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-930
- 59-** Rey E, Monier D, Lemonnier M. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcome. *Clin Inves Med* 1996; 19: 406-415.
- 60-** Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 714-717.
- 61-** Maassen JA, Biberoğlu S, t'Hart LM, Bakker E, Knijff P. A case of a de novo A3243G mutation in mitochondrial DNA in a patient with diabetes and deafness. *Arc Physiol Biochem* 2002; 110: 186-188.

- 62-** Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. Clin Res Rev 2008; 2: 227-234.
- 63-** 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.
- 64-** Combs CA. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. Diabetes Care 1992; 15: 1251-1257.
- 65-** Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 103-111.
- 66-** Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 161-167.
- 67-** Özşener S. Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri. 3.Baskı, Ankara: Medikal Network 1994: 249-252.
- 68-** Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol 1969; 105: 257-268.
- 69-** Rizza T. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. N Engl J Med 1991; 325: 911-916.
- 70-** 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.
- 71-** 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.

- 72- 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.
- 73- Langer O, Anyegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 669-675.
- 74- Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 91-98.
- 75- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 482-488.
- 76- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- 77- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-1545.
- 78- Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2009. 30: 234-239.
- 79- Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008; 299: 1261-1263.
- 80- Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, Mortensen OH, Olsen RH, Mounier R, et al. A2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1034-1040.

- 81-** Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol* 2002; 93: 3-30.
- 82-** Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 83-** Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 239-246.
- 84-** Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616.
- 85-** Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18: 137-157.
- 87-** Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 1961; 10: 232-234.
- 88-** Pedersen, BK. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*, 2003; 24: 113-9.
- 89-** Pedersen BK, Febbraio, MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1379-406.
- 90-** Pedersen, BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457-65.
- 91-** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac and skeletal muscle serum irisin responses to with or without water exercise in

young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68–73.

- 92- Pubmed/Gene
- 93- Roca-Rivada A1, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 8: 60563.
- 94- Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of Irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13–18.
- 95- Dunstan D. Diabetes: exercise and T2DM-move muscles more often! *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 189-190.
- 96- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
- 97- Castillo-Quan JI. Parkin control: regulation of PGC-1 $\alpha$  through PARIS in Parkinson's disease. *Dis Model Mech* 2011; 4: 427-429.
- 98- Komatsu M, Tong Y, Li Y, Nakajima T, Li G, Hu R, et al. Multiple roles of PPAR $\alpha$  in brown adipose tissue under constitutive and cold conditions. *Genes Cells*. 2010; 15: 91-100.
- 99- Guardiola-Diaz HM, Rehnmark S, Usuda N, Albrechtsen T, Feltkamp D, Gustafsson JA, Alexson SE. Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *Biol Chem* 1999; 274: 23368-23377.

- 100-** Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
- 101-** Lin J, Wu PH, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 $\alpha$  null mice. *Cell* 2004; 119: 121-35.
- 102-** Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013; 240: 155-162.
- 103-** Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 90.
- 104-** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66–70.
- 105-** Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 303-304.
- 106-** Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
- 107-** Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, Mafra D. Resistance exercise training does not affect plasma Irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-904.
- 108-** Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating Irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
- 109-** Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: 64025.

- 110-** Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-562
- 111-** Elbelt U, Hofmann T, Stengel A. İrisin: what promise does it hold? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 541-547.
- 112-** Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. İrisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 2013; 62: 1037-1044.
- 113-** Gümüş A.T. Gestasyonel diyabetli hastalarda irisinin insülin direnci ile olan ilişkisi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2013*
- 114-** Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014; 65: 153-158.
- 115-** Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 636-639.
- 116-** Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, Liu Y, Li X, Yang S, Li Z. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014; 9: 94235.
- 117-** Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, Kucur M, Madazli R. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104: 171-175.
- 118-** Cünha A. Basic research: Irisin-behind the benefits of exercise. *Nat Rev Endocrinol*, 2012; 8: 195.
- 119-** Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002; 16: 1879-1886.

- 120-** Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity - Correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125-130.
- 121.** Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 857270.
- 122.** Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Front Endocrinol (Lausanne). Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. *Nervosa* 2014; 4: 202.
- 123.** Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, Mannino GC, Sciacqua A, Marini MA, Perticone F. *Acta Diabetol*. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol* 2014; 51: 705-713.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1998 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. 2004-2007 yılları arasında Elazığ merkezde pratisyen hekim olarak çalıştım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak 2010 yılında başladığım görevime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.