MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

24-28.GEBELİK HAFTALARI ARASINDA GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE ALMAYAN HASTALARDA SERUM CHEMERİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLARA KİRMİÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. SEMRA ORUÇ KOLTAN

MANİSA

2024

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

24-28.GEBELİK HAFTALARI ARASINDA GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE ALMAYAN HASTALARDA SERUM CHEMERİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLARA KİRMİÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. SEMRA ORUÇ KOLTAN

MANİSA

2024

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabır ve hoşgörü ile emeklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Semra ORUÇ' a;

Mesleki bilgi ve onkolojik cerrahi nosyonu ile çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL' a, bilgi birikimi, insan ilişkileri ve deneyimleri ile her zaman örnek aldığım hayatın her alanında başarılı bir insan olabilmemiz için desteğini bizden asla esirgemeyen Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN 'e, eğitimimiz sırasında büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimleri ile rehberlik eden, klinik ve cerrahi olarak hasta takip, tedavi ve yönetim nosyonunu bize aktarmak ve kazandırmak için özveri ve sabırla tecrübelerini bizden esirgemeyen, cerrahi tecrübeleriyle her zaman yol gösterici ve yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görevli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU, Prof. Dr. Tayfun ÖZÇAKIR, Prof. Dr. Aslı GÖKER, Prof. Dr. Yıldız UYAR, Prof. Dr. Pınar SOLMAZ HASDEMİR ve Öğr. Gör. Kemal SARSMAZ 'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Fatma TANELİ' ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde ve tez yazım sürecinde ellerinden gelen tüm yardımları her an sunan, sabırla tecrübelerini ve deneyimlerini paylaşan, aynı zamanda her anlamda ne zaman ihtiyacım olsa kapısını düşünmeden çalabilme yakınlığını gösterdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Duygu UÇAR, Dr. Ayça İBİŞ, Dr. Aygül ALİYEVA ve Dr. Nigar ÇETİNKAYA' ya sevgi, saygı ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu zorlu, meşakkatli, kimi zaman çok yorucu ve yıpratıcı kimi zamansa mesleki tatmini sonuna kadar hissetmemize ve mutluluğumuza sebep olan Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim süresince beraber kliniğin yükünü çektiğimiz, her zorlandığımızda birbirimizin yanında olduğumuz, onlar olmadan asla olmazdı dediğim, gerek mesleki gerekse özel hayatımın bütün mutlu ve mutsuz anlarını benimle birlikte paylaşan, bütün mutluluklarımı kendi mutlulukları gibi sevinen ve bütün dertlerime kendi dertleri gibi ortak olan çok değerli kıdemlilerim, eş kıdemlerim ve ismini yazmakla bitiremeyeceğim özellikle tez sürecimde desteklerini benden esirgemeyen, ailemizden çok birlikte vakit geçirdiğimiz, iyi ve kötü günde birlikte olduğumuz çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin sonuçlanmasında büyük emeği geçen, her türlü nazımı çeken, istatistiğinde yardımlarını benden esirgemeyen, her istediğim veriyi karşılaştırmamda bıkmadan yardımcı olan sevgili Mustafa COŞGUN' a da ayrıca teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, her zaman sevgi ve şefkatle beni destekleyen, başta sevgileri olmak üzere hayatımda hiçbir şeyi eksik etmeyen sevgili annem Günay ÖZTÜRK'e ve sevgili babam Bülent KART' a. Varlığıyla hayatıma anlam katan en kıymetlim, meslektaşım, kardeşim Bilal Can KART' a, birlikte olduğumuz her yılda olduğu gibi asistanlık süresince sevgi ve sabırla beni hep destekleyen, yapamayacağım dediğim her noktada beni bıkmadan kaldıran, yükseleceğim her anda görünmez desteğiyle beni biraz daha yükselten, sadece eş olarak değil bir hekim olarak da cerrahi nosyonlarını, hayata karşı olan tutumlarını örnek aldığım yol arkadaşım Yusuf Taha KİRMİÇ' e, hayatıma girdikleri günden beri sevgileriyle ve destekleriyle kendi kızlarından beni ayırmadan seven, yürüdüğüm yolda beni destekleyen, geldiğim yol ayrımlarında doğru yolu göstermeye çalışan sevgili annem Fatmagül KİRMİÇ 'e, babam Yakup KİRMİÇ 'e, beni kardeşinden

ayırmayan sevgili Şeyma KİRMİÇ COŞGUN ’a hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Son olarak da bu süreçte aramıza sonradan katılan, varlığıyla bana hem güç veren hem de yaptığım bu zorlu meslekte hayatıma girmesi ile daha özverili, daha empati yeteneği kazanmış şekilde devam etmemi sağlayan biricik kızım Duru KİRMİÇ ’i de sevgiyle anmak isterim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xiii**

I.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

II. GENEL BİLGİLER **4**

II.1.1. DM TARİHİ 4

II.1.2. DM TANIMI 5

II.1.3. DM TANI KRİTERLERİ 5

II.1.4. DM TANI ALGORİTMASI 6

II.1.5. DM ETİYOLOJİK SINIFLAMA 9

II.1.6. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS 9

II.2.1. DM TANI SINIFLAMA VE İZLEM İLKELERİ 10

II.2.2. DİYABET TAKİBİNDE HBA1C'NİN ÖNEMİ 11

II.2.3. DİYABETTE EVDE GLUKOZ TAKİBİ 12

II.3.1. TİP1 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 12

II.3.2. İNSÜLİN ÇEŞİTLERİ 13

II.4.1. TİP2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 13

II.4.2. PREDİYABET TEDAVİSİ 14

II.4.3. TİP2 DM TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL ANTİDİYABETİKLER 15
II.4.4. TİP2 DM TEDAVİSİNDE İNSÜLİN TEDAVİ İLKE VE PLANLANMASI 16
II.5.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ (TBT) VE EGZERSİZ 17
II.5.2. TBT'DE TEMEL İLKELER, AŞAMALAR, İZLEM, HEDEFLER 18
II.6.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS 18
II.6.2. GEBELİKTE WHİTE SINIFLAMASI 19
II.6.3. PREGESTASYONEL DİYABET 19
II.6.4. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI 19
II.6.5. DİYABETİN GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ 21
II.6.6. DİYABETİN FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ 22
II.6.7. DİYABETİN NEONATAL ETKİLERİ 23
II.6.8. DİYABETİN MATERNAL ETKİLERİ 24
II.6.9. MATERNAL OBEZİTE 24
II.7.1. GDM TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ 25
II.7.2. DİYABETİK DİYET 25
II.7.3. EGZERSİZ 26
II.7.4. GLUKOZ ÖLÇÜM TAKİPLERİ 26
II.7.5. İNSÜLİN TEDAVİSİ 27
II.7.6. ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLAR 27
II.8.1. DOĞUM YÖNETİMİ VE ZAMANLAMASI 28
II.9.1. POSTPARTUM DEĞERLENDİRME 28
II.10. CHEMERİN 29

II.10.1. CHEMERİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER 29
II.10.2. CHEMERİN ETKİLERİ VE DM İLE İLİŞKİSİ 31
II.11 İRİSİN 32
II.11.1. İRİSİNLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER 32
II.11.2. İRİSİN ETKİLERİ VE DM İLE İLİŞKİSİ 34
III.GEREÇ VE YÖNTEM 36
III.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI 36
III.2. HASTALARIN SEÇİMİ 36
III.3. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI YÖNTEMİ 37
III.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI 37
III.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER 38
III.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME 39
IV.BULGULAR 40
V.TARTIŞMA 46
VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER 53
VII.EKLER 55
VIII.KAYNAKLAR 60

KISALTMALAR

GDM: GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

OGTT: ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

DM: DİYABETES MELLİTUS

TİP2 DM: TİP2 DİYABETES MELLİTUS

APG: AÇLIK PLAZMA GLUKOZU

PG: PLAZMA GLUKOZU

BAG: BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU

BGT: BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI

VKİ: VÜCUT KİTLE İNDEKSİ

NPH: NÖTRAL PROTAMİN HAGEDORN

TBT: TEMEL BESLENME TEDAVİSİ

GEG: GÜNLÜK ENERJİ GEREKSİNİMİ

AKŞ: AÇLIK KAN ŞEKERİ

TKŞ: TOKLUK KAN ŞEKERİ

ASD: ATRİAL SEPTAL DEFEKT

VSD: VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

SSS: SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

NTD: NÖRAL TÜP DEFEKTİ

ACOG: AMERİKAN KADIN DOĞUMCULAR BİRLİĞİ

ADA: AMERİKAN DİYABET BİRLİĞİ

KVH: KARDİOVASKÜLER HASTALIK

MetS: METABOLİK SENDROM

EGF: EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

TGF: TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR

VEGFβ: VASCULER ENDOTELİAL GROWTH FACTOR BETA

UCP1: UNCOUPLING PROTEIN 1

ANGPTL4: ANGİOPOİETİN LİKE 4

BDNF: BRAİN-DERİVED NEUROTROPHİC FACTOR

FSTL-1: THE FOLLİSTATİN-LİKE 1

FNDC5: FİBRONECTİN TYPE 3 DOMAİN CONTAİNİNG PROTEİN 5

SAT: SON ADET TARİHİ

IADPSG: ÇALIŞMA GRUPLARI BİRLİĞİ

ELİSA: ENZYME-LİNKED IMMUNOSORBENT ASSAY

SPSS: STATİSTİCAL PACKAGE FOR THE SOCİAL SCİENCES

AUC: ROC EĞRİSİ ALTINDAKİ ALAN

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri 6
Tablo 2. Prediyabet tanı kriterleri 7
Tablo 3. Diyabet Tanı Algoritması 8
Tablo 4. Gebelikte White sınıflaması (TÜRK DİAB 2019 kılavuzu) 19
Tablo 5. Kontrol ve hasta grubu betimleyici istatistikleri 40
Tablo 6. Yaş ve VKİ ortalamasının kontrol ve hasta grubu arasında karşılaştırılması 41
Tablo 7. Chemerin ve irisinin düzeylerinin ortalamasının kontrol ve hasta grubu arasında karşılaştırılması 42
Tablo 8. Chemerin ve irisinin vücut kitle indeksi ve yaşa göre korelasyon analizi 42
Tablo 9. Hasta grubunda chemerin ve irisinin vücut kitle indeksi ve yaşa göre karşılaştırılması 43
Tablo 10. Chemerin ve irisin düzeyinin hasta kişiler arasında diyet ve insülin kullanımına göre karşılaştırılması 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Chemerin ve reseptörleri 30
Şekil 2. İrisinin metabolizmaya etkileri 34
Şekil 3. Serum chemerin ROC eğrisi 44

ÖZET

24-28. Gebelik Haftaları Arasında Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda serum Chemerin ve İrisin düzeylerinin karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmamız Gestasyonel Diyabetes Mellitus(GDM) ile chemerin ve irisin düzeylerinin seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmada 29 tane GDM hastası ve 29 tane sağlıklı gebe kadın üzerinde klinik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Hasta grubunu 24-28 hafta arasında 75 gr. oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucu ile GDM tanısı alan gebeler oluştururken, kontrol grubunu ise GDM tanısı almayan sağlıklı gebe kadınlar oluşturmaktadır. Tüm hastaların kan serum chemerin ve irisin düzeylerinin biyokimyasal olarak ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında chemerin ve irisin düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda gestasyonel hafta benzer olarak izlendi. Fakat vücut kitle indeksi ve yaş ortalamasında iki grup arasında anlamlı farklar mevcuttu.

Bulgular: GDM grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında chemerin ve irisin düzeyleri arasında anlamlı fark saptayamadık. Bunun sebebinin örneklemlerimizin eksikliği, hasta ve sağlıklı grup arasındaki VKİ ve yaşta oluşan anlamlı bulunabilecek ortalama farkından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu yüzden uç değerleri çıkararak yeni kontrol ve hasta grubu oluşturduk, yeni yaptığımız analizde chemerin de anlamlı bir fark saptanmazken, irisinde orta düzeyde anlamlı fark saptadık.

Tartışma: GDM ön görüsünde serum chemerin ve irisin düzeyinin önemli olabileceği, ileride yapılacak olan araştırmalarda tanısal değerlendirmede de rol alabileceği düşünülerek çıktığımız bu yolda, daha geniş kapsamlı ve benzer betimleyici özelliklere sahip olan örneklemlerde anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, chemerin, irisin

ABSTRACT

Comparison of serum Chemerin and Irisin levels in patients with and without Gestational Diabetes Mellitus between 24-28th gestational weeks

Purpose: This study was carried out to determine the relationship between Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and the levels of chemerin and irisin levels.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, clinical data and biochemical parameters were evaluated on 29 GDM patients and 29 healthy pregnant women. The patient group consisted of pregnant women diagnosed with GDM with the result of 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) between 24-28 weeks, while the control group consisted of healthy pregnant women who were not diagnosed with GDM. Biochemical measurements of blood serum chemerin and irisin levels of all patients were performed. It was investigated whether there was a statistical difference in chemerin and irisin levels between the groups. In our study, the gestational week was observed to be similar. However, there were significant differences between the two groups in body mass index and mean age.

Results: When the GDM group and the healthy control group were compared, we could not detect a significant difference between chemerin and irisin levels. We think that the reason for this is the lack of our samples, the mean difference between the patient and healthy group, which can be found to be significant in BMI and age. Therefore, we created a new control and patient group by removing the extreme values. In our new analysis, no

significant difference was found in the chemerine, but moderately significant in the iris.

Discussion: Considering that serum chemerin and irisin levels may be important in the prediction of GDM and may play a role in the diagnostic evaluation in future studies, we think that meaningful results can be obtained in larger samples with similar descriptive characteristics.

Key words: Gestational diabetes mellitus, chemerin, irisin

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanısı konmuş olan değişik derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Gestasyonel diyabetli kadınlarda, gestasyonel diyabetli olmayan kadınlara göre tip 2 diyabet ve daha sonraki gebeliklerinde tekrar gestasyonel diabetes mellitus gelişme riski önemli ölçüde artmıştır.

Gebelikte ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olan Gestasyonel diabetes mellitus'un prevalansı tüm dünyada giderek artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda farklı popülasyonlarda prevalansının %1-14 arasında olduğu belirtilmektedir (2). GDM prevalansı, belirli bir nüfus ya da etnik gruptaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Gebeliklerin %6-7' sinin diyabetes mellitus (DM) ile karmaşık olduğu ve bunların da yaklaşık olarak %90'ının GDM olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada obezitenin ve sedanter yaşam biçiminin atması ile DM sıklığı artmaktadır (3). Erken tanı koyabilmek ve mekanizmalarının anlaşılıp önlenmesi için yeni markırların tanımlanmasının tanı ve tedavide önümüzü açacağı düşünülmektedir.

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısının konması ve bunda etkili biyomarkerların belirlenip etki mekanizmalarının çözülmesi ile yenidoğanın doğum sonu komplikasyonlardan ve ileriki dönemlerde obezite ve diyabetten korunmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Gestasyonel diyabetten korunma gelecekte yenidoğandaki, obezite ve diyabeti önleyerek şimdiki ve gelecekteki nesilleri korumaya yönelik önemli bir stratejidir. Günümüzde GDM öngörmede biyokimyasal markırlar olarak adipokinler öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda adipokinlerin GDM 'nin önceden tanısının konması, mekanizmalarının aydınlatılması hatta önlenebilmesi için yerinin önemli

olduğu vurgulanmıştır ve oluşabilecek fetus ve anneyle ilgili komplikasyonları da azaltabilmek için kullanılması önerilmektedir.

GDM 'li kadınların bebekleri doğum travması, omuz distosisi, hiperbilluribinemi, neonatal hipoglisemi, makrozomi açısından risk altında bulunmaktadırlar (4). Glisemik kontrol ile ne kadar ilişkili olduğu tartışılsa da abortus ve ölü doğum riskinde de artış bulunmaktadır. Aynı zamanda GDM ve Tip2 DM olan gebelerde normal topluma göre kaudal regresyon ve situs inversus görülme oranı da belirgin şekilde artmaktadır (5). Tüm bunların öngürülüp önlenebilmesi için GDM ’yi öngörmede rol alan markerların aydınlatılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısının konması ve hastalıkta etkili mekanizmaların, markerların tanımlanması komplikasyonları önlemek açısından önem arz etmektedir. Bu markerlardan olan chemerin ve irisinin Tip2 DM, obezite ve insülin direncinin gelişiminde etkili olduğu bilinen gestasyonel diyabetes mellitusta da rol aldığının belirlenmesi hedefe yönelik tedavi ve komplikasyonları öngörülmesi açısından büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir (6).

Bu tez çalışmamızda da GDM tanısında chemerin ve irisinin rolünün araştırılarak, GDM mekanizmalarını aydınlatarak hem erken tanı ve tedavi hemde GDM ‘yi önleme yolunda gidilmesi katkılarının saptanması hedeflenmiştir.

Adipoz dokudan salgılanan chemerin kısa bir süre önce adipokin ailesine katılan, çeşitli otokrin ve parakrin etkileri olan bir sinyal molekülü ve yeni bir kemotaktik proteindir (6). Son yıllarda chemerin ve reseptörünün adipositlerde yüksek oranda olmak üzere karaciğer, böbrek, pankreas, hipofiz, plasenta, yumurtalık ve testislerde eksprese edildiği saptanmıştır. Bu organ ve dokular aracılığıyla enerji hemostazı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve birçok fizyolojik sürece etki ettiği bilinmektedir. Adipogenezis, enerji metabolizması ve inflamasyonda rolü olduğu gösterilen bu adipokinin

metabolik sendrom, obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, Crohn hastalığı, artrit ve kanserde rolü hakkında artan kanıtlar bulunmaktadır (6). Özellikle chemerinin, obezite, Tip2 DM ve GDM 'nin gelişimi arasında olası bir bağlantının hipotezi olarak öne sürülmüştür (7).

İrisin; bir transmembran proteini olan fibronektinin Tip III domainin proteolitik ürünüdür (8). Metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde hedef doku olarak önem kazanmıştır. İskelet kasından ve yağ dokusundan salınan irisin, yeni keşfedilmiş bir hormondur. Beyaz yağ dokusu hücrelerini kahverengi yağ dokusu hücrelerine çevirerek enerji harcanmasını sağlayıp glukoz metabolizmasını düzenlemektedir. Ayrıca beden kitle indeksinin düzenlenmesinde indikatör bir moleküldür.

Gün geçtikçe insidansı artan Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklara yeni terapötik stratejiler geliştirmek ve bu hastalıkların prevalansını azaltmak için irisin ve chemerinin etki mekanizmasının anlaşılması önemlidir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1.1. DM TARİHİ

Tarihçesi çok eskilere uzanan Diyabetes mellitus ile ilgili en eski kayıtlar Milattan önce 1550 'li yıllarda Mısır 'da yazılmış bir papirüste (Ebers) bulunmuştur (9). Bu papirüste, DM 'e benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Hindular da Ayurveda' da böcek, sinek ve karıncaların bazı insanların idrarının yapıldığı yere toplandığını kaydetmişlerdir. Şeker hastalarının idrarının tatlı, bal gibi olduğu ve bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü Susruta ve diğer Hintli doktorlar M. S. 5-6. yüzyılda fark ederek açıklamışlar ve bu hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastaların zayıf ve çok uzun yaşamadan kısa sürede öldüğünü, diğer grupta ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğunu belirtilmişlerdir. Bu günümüzün modern sınıflamasında belirtilen Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus sınıflamasına çok benzemektedir.

Amerikalı Doktor Eliott P. Joslin insülini ilk kullanan doktorlardandır. Boston 'da insülinin kullanılmaya başlandığı 1922 Ağustos' tan itibaren ilk yıl toplam 293 DM hastasını tedavi etmiştir (10). Dr. Joslin günümüzde de tedavinin en önemli parçasını oluşturan hasta eğitimini sistemli olarak uygulamaya başlamıştır.

İkinci dünya savaşı yıllarında Fransa Montpellier' de tifo tedavisi ile ilgili araştırmalar yapan Dr. M. J. Janbon sülfonilüre ile hayvanlar üzerinde yaptığı deneyler sırasında hayvanların kan şekerinin düştüğünü fark etmiştir (11). Bunu meslektaşı Dr. Loubtieres ile diyabetik insanların tedavisinde denediklerinde bu ilacın insülin salgısını uyardığını, insülin yerine geçmediğini saptayarak hayvan deneyi yapmışlardır. Pankreası çıkarılmış hayvanlarda yaptıkları araştırmalarda düşüncelerini destekleyici şekilde

sülfonilürenin insülin yerine geçmediğini ortaya koydular. Bu araştırmalar günümüzde Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan oral antidiyabetiklerin ilk örneklerini oluşturmaktadır.

Cambridge' ten bilim adamı Frederick Sanger 1955 yılında insülinin iki aminoasit zinciri yapısında olduğunu bularak, bu çalışması ile 1955 yılında Nobel ödülünü almıştır. Ayrıca Dorothy Hodgkin de 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya koyarak bir başka Nobel ödülü kazanan bilim adamı olmuştur.

II.1.2. DM TANIMI

Diyabetes mellitus, insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

Klinik olarak ağız kuruluğu, polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, poliüri, nokturi, kilo kaybı, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, sık tekrarlayan vulvovajinit ve idrar yolu enfeksiyonu durumlarında şüphelenilmesi gerektiği bildirilmiştir (TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

II.1.3. DM TANI KRİTERLERİ

TÜRKDİAB' ın yayınladığı son kılavuzdan alınan tabloda geçen kriterlerden sadece biri tanı koymamız için yeterlidir.

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu (APG)	≥126 mg /dl
Rastlantısal Plazma Glukozu+ Diyabet Semptomları	≥200 mg /dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)' nde 2. saat plazma glukozu	≥200 mg /dl
HbA1c	≥%6,5

Kan glukoz ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gerekmektedir.

Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

OGTT 75 gram oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.

HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilmektedir. Ülkemizde henüz ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir.

II.1.4. DM TANI ALGORİTMASI

DM tanı algoritmasında Tablo 1'de belirtilen kriterlerden herhangi birisi mevcut iken hastada eğer semptom yoksa, bir sonraki gün testlerin tekrarlanarak tanının doğrulanması gerektiği önerilmektedir. Aynı zamanda diyabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan ara bir grubumuzda bulunmaktadır. Bunları prediyabet tanı kriterleri olarak Tablo 2'de inceledik.

Tablo 2. Prediyabet tanı kriterleri

Plazma Glukozu (PG)		
RİSKLİ GRUP	Açlık(mg/dl)	Tokluk(OGTT 2.st mg/dl)
Bozulmuş Açlık Glukozu(BAG)	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı(BGT)		140-199
HbA1c	%5, 7- 6, 4	

45 yaş üstü kişilerde 3 yılda bir tarama yapılmalıdır. Diyabet için ek risk faktörü olanlarda daha erken ve daha sık tarama yapılmalıdır.

Ek risk faktörlerini sıralayacak olursak: (vücut kitle indeksi >25 kg/m2 olanlar ve aşağıdaki risk faktörü olanlar)

-Fiziksel inaktivite

-Birinci ve ikinci derece akrabalarda diyabet olması

-Yüksek riskli ırk/etnisite

-> 4 kg üstü bebek doğuranlar ve daha önce GDM tanısı alanlar

-Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler

-Hipertansiyon

-HDL <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl

-İnsülin rezistansı klinik bulguları

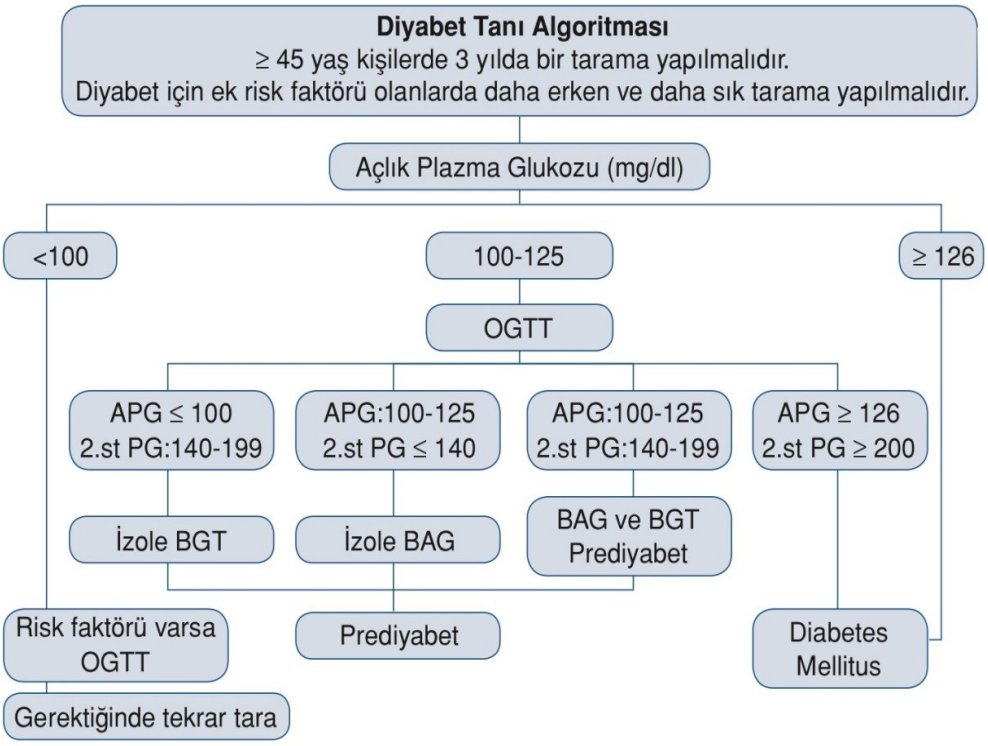
-Polikistik over sendromu olanlar

-Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması

-Kardiyovasküler hastalık varlığı

-Organ nakli yapılmış olanlar

Tablo 3. Diyabet Tanı Algoritması



II.1.5. DM ETİYOLOJİK SINIFLAMA

II.1.5.1. TİP1 DİYABETES MELLİTUS

Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmun B- hücre yıkımı bulunmaktadır (12).

1. İmmun aracılı: Olguların %95' ini teşkil eder. %90' dan fazlasında pankreatik otoantikorlar pozitiftir.

2. İdiopatik: Olguların %5' ini teşkil eder pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikorlar negatiftir.

II.1.5.2. TİP2 DİYABETES MELLİTUS

İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti

II.1.5.3. DİĞER SPESİFİK TİPLER

1. Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri
2. MODY (Monogenik Diyabet-gençlerde görülen tip2 DM)
3. İnsülin etkisinde genetik defektler
4. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
5. Endokrinopatiler
6. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet
7. Enfeksiyonlar
8. İmmun ilişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları

II.1.6. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabetes mellitus gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik esnasında konan karbonhidrat intoleransıdır (15). Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olup gebelikle birlikte geç dönemde GDM

gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir.

II.2.1. DM TANI SINIFLAMA VE İZLEM İLKELERİ

Tip 1 DİYABETES MELLİTUS

(TÜRK DİAB derneği son yayınlanan 2023 kılavuzundan alınmıştır.)

-Başlangıç yaşı genellikle 30 yaş altıdır.
-Başlangıç şekli akut ve semptomatiktir.
-Ketozis sıklıkla eşlik eder.
-Genelde zayıf, vücut kitle indeksi düşük hastalardır.
-Ailede diyabet öyküsü belirgin değildir.
-Otoantikorlar genellikle pozitiftir.
-Otoimmun hastalıklar ile birlikteliği sıktır.

Tip 2 DİYABETES MELLİTUS

(TÜRK DİAB derneği son yayınlanan 2023 kılavuzundan alınmıştır.)

-Genellikle 30 yaş üstüdür.
-Başlangıç şekli çoğunlukla asemptomatik ve yavaştır.
-Ketozis daha nadir eşlik eder.
-Genelde hastalar fazla kilolu veya obezdirler.
-Ailede diyabet öyküsü yoğundur.
-Otoantikorlar negatif saptanır genelde.

Birinci derece yakınlarda en az 2 kuşakta diyabet bulunan, otozomal baskın geçişli, 25 yaşından önce başlamış, zayıf, otoantikor negatif olan hastalarda MODY düşünülmelidir (16).

Erişkinlerde diyabet takibi yaparken hedeflediğimiz glisemik indeksler:

-HbA1c %7 altında olmalıdır.

-Öğün öncesi kapiller plazma glukozu 80-130 mg/dl arası olmalıdır.

-Öğün sonrası pik kapiller plazma glukozu 180 mg/dl altında olmalıdır.

II.2.2. DİYABET TAKİBİNDE HBA1C'NİN ÖNEMİ

Günümüzde diyabet takibinde plazma glukoz seviyeleri ve HbA1c değerini kullanmaktayız. Günümüzde, HbA1c ölçen 30 'dan fazla çeşit metot bulunmakta ve bu metotlar ölçtükleri bileşik, etkilenim açısından farklılık göstermektedirler. Bunların uluslararası düzeyde standardizasyon çalışmaları halen devam etmektedir. Klinisyenler, sonuçların yorumunda metot karekterlerini ve muhtemel etkileyen faktörleri (örn, hemoglobinopatiler) göz önüne almalıdırlar.

HbA1c ölçümünden önceki 8-10 haftalık glukoz kontrolunu yansıtmaktadır (17). Avantajları ölçümü için açlık gerekmemesi, glukoz değişimlerinden etkilenmemesidir. Yılda en az 2-4 kere kontrol edilmelidir.

Eritrositin ömrünü azaltan durumlarda; kronik böbrek yetmezliği, 2-3 ay içinde yapılmış transfüzyon, insanlar arasında glikolizasyon farkının olması, akut kan kaybı, kronik anemiler, hemoglobinopatiler (HbS, C, D), kan transfüzyonu ve oral C ve E vitamini alımlarında yanlış değerler saptanabilmektedir.

Ortalama tahmini plazma glukozu seviyesi HbA1c değerine göre hesaplanabilir.

Ortalama Tahmini PG formülü: 28. 7 x HbA1c- 46. 57

HbA1c> %7 ise yoğun insülin tedavisi ve takibe geçilir. Gebelik için ideal değer HbA1c ≤ %6-6.5 (42-48 mmol/mol) olarak kabul edilir.

II.2.3. DİYABETTE EVDE GLUKOZ TAKİBİ

Kan glukoz ölçüm teknikleri eğitimi tüm diyabetlilere mutlaka verilmelidir. Ölçümler üç öğün sırasında açlık, 1. saat, 2. saat şeklinde olmalıdır. Bazı durumlarda sabaha karşı da bakılabilir.

Diyabet mellitusa sahip olan her hastanın evde mutlaka kan şeker ölçüm aleti olmalıdır ve bu konuda diyabet hemşiresinden eğitim almış olmalıdır. Ayrıca eğitim her yıl en az 1 kez yenilenmelidir.

Tip1 DM ve insülin kullanan Tip2 DM' lilere ve gebelere ≥ 3 kez/ gün kan glukoz takibi yapılması önerilir.

Tip2 DM insülin ve OAD kullanan diyabetlilere ilaç ve yaşam tarzından kaynaklanan ve araya giren hastalıklar sırasında meydana gelen değişiklikleri izlemek amacıyla görüş birliği olmamakla birlikte düzenli olarak haftada en az birer kez üç ana öğün açlık ve tokluk kan glukozu (TKG) takibi olacak şekilde yapılmalıdır.

Gestasyonel diyabette glukoz ölçümleri açlık ve öğünlerden 1 veya 2 saat (tercihen 1 st) sonra yapılmalıdır. Akut hastalık durumlarında 4-6 saatte bir kan glukoz takibi yapılmalıdır.

Bizim kliniğimizde kan şekeri regüle değilse hasta yatırılarak günde 11 kere bakılmaktadır, 2 haftalık kan şeker takipleri regüle gittikten sonra günde 4 kereye daha sonra gün aşırıya dönülmektedir.

II.3.1. TİP1 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

İlk kez tanı konulmuş tip1 DM' li olgularda:

-Hiperglisemi değerine göre günlük insülin dozu ayarlanmalı

-Bolus ve bazal insülinler seçilmeli

-Beslenme ve egzersiz programı düzenlenmelidir.

Özellikle tip1 DM başta olmak üzere diyabette kan şeker regülasyonu sağlamamızdaki amaç:

-Kan glukoz regülasyonunu sağlamak

-Akut ve kronik komplikasyonları önlemek ve kronik komplikasyonların ilerlemesini durdurmak

-Büyüme ve gelişmenin fizyolojik süreçte olmasını sağlamak

-Gebelikte anne ve fetusla ilgili komplikasyonları önlemek

-Enfeksiyon sıklığı ve şiddetini azaltmak

-Yaşam kalitesini artırmak ve süresini uzatmak

II.3.2. İNSÜLİN ÇEŞİTLERİ

II.3.2.1. İNSÜLİN TİPLERİ

Bazal İnsülinler

-Orta etkili insülin (NPH)

-Uzun etkili insülin (analoglar)

Bolus insülinler

-Kısa etkili insülin (regüler)

-Hızlı etkili insülinler (analog)

Kan glukoz değerlerine göre, insülin titrasyonu en az üç günlük takipten sonra yapılmalıdır.

Bazal insülinler açlık, bolus insülinler tokluk kan glukozunu kontrol etmektedir. Öğün öncesi kan glukozu yüksek ise bazal insülin verilmekte, öğün sonrası yüksekse bolus insülin önerilmektedir.

İnsülin tedavisi alan kişilere mutlaka karbonhidrat sayımı eğitimi verilmeli ve hipoglisemik ataklar sıkı izlenmelidir (18).

II.4.1. TİP2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Tip 2 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık %90 ’ında görülmektedir. Bu olgularda uzun bir prediyabet dönemi bulunmaktadır. Bu dönem yaklaşık 5-

15 yıl süren asemptomatik dönemdir. Bu dönemde öncelikle makroanjiyopati olmak üzere farklı komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Diyabet tedavisinde öncelikle hedefimiz yüksek riskli bireylerde diyabet gelişimini önlemektir. Eğer diyabet gelişirse buradaki en önemli noktada tedavinin bireyselleştirilmesidir.

II.4.2. PREDİYABET TEDAVİSİ

Prediyabet tanısı alan hastalarda ilk olarak yaşam tarzı değişikliği yapılmalıdır. Aslında diyabetin tüm tiplerinde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç bulunmamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri yalnız kan glukozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki göstermektedir.

Yaşam tarzı değişikliğinin ilk adımı kalori alımını azaltmaktır ve bu azalma özellikle yağ alımından olmalıdır. İkinci adım ise fiziksel aktiviteyi artırmaktadır, bu artış bireysel istekler doğrultusunda olmalıdır. Vücut ağırlığının en az %5-7 'sinin kaybedilmesi hedeflenmelidir. Ayrıca kan şekeri regülasyonu kadar tansiyon regülasyonu da sağlanmalıdır.

Yüksek riskli kişilerde yaşam biçimi değişiklikleri yetersiz gelebilir, bu olgularda tedaviye metformin de eklenmelidir. BAG ve BGT birlikte varsa ve ek olarak HbA1c yüksekliği, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, düşük HDL, birinci derecede akrabalarda DM' den biri varsa da metformin eklenmesi önerilmektedir (19).

Tedavideki amaç hastayı belli bir glisemik indekse getirmektir. Bu glisemik indeks hastaya göre değişmektedir.

HbA1c hedef değer, erişkin diyabetiklerde ≤ %7, yaşlı ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastalarda ise %7,5-8 arasında değişmektedir.

Erken glisemik kontrolün sağlanması mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmaktadır.

Hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalar özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda mortaliteyi artırabilmektedir. Bu nedenle hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan kaçınmak ana hedef olmalıdır.

II.4.3. TİP2 DM TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL ANTİDİYABETİKLER

II.4.3.1. METFORMİN

Metformin kullanan olgularda insülin kullananlara göre hipoglisemi görülme sıklığı oldukça düşüktür. Ayrıca kardiyovasküler olumlu etkileri de bulunmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda antineoplazik etkiden de söz edilmektedir.

En önemli dezavantajı böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmesidir. Bu nedenle metformin kullanan olgularda böbrek fonksiyon testlerinin takipleri yapılmalıdır.

Ticarı form olarak 500, 850, 1000 mg olarak tablet formları bulunmaktadır. Önerilen doz aralığı 500-2550 mgdır, ilaç mutlaka tok karnına alınmalıdır.

II.4.3.1. GLİTAZON

Etken maddesi pioglitazondur. Kardiyovasküler olay ve inme riskinde azalmaya neden olmaktadır. Hipoglisemi görülme oranı oldukça düşüktür .

PPAR-gamma uyarısıyla insülin ve lipid metabolizmasındaki enzimlere etki ederek insülin direncini azaltmaktadır (20).

Glitazonların en önemli dezavantajları kalp yetersizliği, mesane kanseri ve gebelikte kullanılamamasıdır.

Ticari form olarak 15-30-45 mg‘lık tablet şeklinde formları vardır. Doz aralığı 15-45 mg’dır. Yemekten bağımsız günde 1 kere alınmaktadır.

II.4.3.3. ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ

Etken madde akarbozdur. Özellikle postprandial hiperglisemi tedavisinde tercih edilmektedir. Yan etki olarak gastrointestinal semptom ve aşırı gaz artışı yapmaktadır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgularda kullanımı önerilmemektedir.

50-100 mg ticari formları bulunmaktadır. Doz aralığı 25-300 mg arasındadır. Her üç öğünde ilk lokma ile çiğneyerek yenir.

Bu ilaçlar dışında aynı zamanda insülin salgılatıcılar da bulunmaktadır.

II.4.4. TİP2 DM TEDAVİSİNDE İNSÜLİN TEDAVİ İLKE VE PLANLANMASI

Hba1c <8 ise ilaç tedavisi olarak metformin ve yaşam tarzı değişikliği önerilir (21).

Hba1c 8-10 ise ilaç tedavisi olarak ikili kombinasyon önerilir (21).

Hba1c >10 ise üçlü kombinasyon, bazal insülin kombinasyonları veya çoklu doz insülin kombinasyonları kullanılabilir (21).

İnsülin başlanan hastalara hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir.

Doz titrasyonu konusunda hasta eğitilmelidir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda insülin ve glitazonlar birlikte verilmemelidir.

İnsülin tedavisi ile ideal kan glukozu düzeyine ulaşılan hastalarda glukoz takibi sürdürülmelidir. Bireylerin %50’ sinde hipoglisemik ataklar olabilir ve tekrar insülin doz azaltımı gerekir.

İki oral antidiyabetik ajan kullanan ve HbA1c değeri tedavi optimizasyonundan 3-6 ay sonra %7,5 değerinin üzerindeki hastalarda

yaklaşım, tedaviye diğer grup OAD'lerden birisi veya bazal insülin eklenmesidir.

II.5.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ (TBT) VE EGZERSİZ

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz, diyabetin önlenmesi ve tedavisi, komplikasyon gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesi ve hatta diyabet geliştiğinde tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

Tıbbi beslenme tedavisi öncesi değerlendirmede 2 gün hafta içi, bir gün hafta sonu toplam 3 günlük besin tüketim öyküsü alınır. Besin tüketimindeki yeterlilik, sağlıklı beslenme alışkanlıkları değerlendirilir. Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçülür, BKİ hesaplanır. Laboratuvar bulguları değerlendirilir. Vücut ağırlığına yönelik hedefleri değerlendirilir. Aktivite düzeyi, egzersiz yapıyorsa süresi, şiddeti, yaptığı zamanlar değerlendirilir.

Besin tüketimi bireyin beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak ana ve ara öğün olarak düzenlenir. Karbonhidrat alımı günlük enerji ihtiyacının (GEG) %45-65'ini oluşturmalıdır. Yağ alımı GEG' in %30' u olarak hesaplanır (22).

Orta derece egzersiz 30-60 dk./gün olarak belirlenir.

TBT de öncesi değerlendirme ve tedavi kadar hedefleri belirlemek ve bunu hastayla paylaşmakta önemlidir. Hastaya motivasyon açısından hedeflerimizi açıklamalı ve önerilerimize uyup uymadığını da takip ederek en iyi hedefe ulaşmaya çalışmalıyız.

Hastanın besin tüketimi ve beslenme alışkanlıklarını değerlendirdikten sonra sağlıklı beslenmesini ve glisemik kontrolünü engelleyen besin alımı ile ilişkili faktörleri saptayarak beslenmede bu alışkanlıkları düzeltmeliyiz. (Örn: KH alımı fazla, posa alımı yetersiz gibi). Kan glukoz, HbA1c, LDL kolesterol, kan basıncı düzeyi ve BKİ değeri için hedef değerler belirlenmelidir. Bunun yanında enerji alımı, besin öğesi tüketim düzeyi, öğün ve ara öğün sayısı ile ilgili ve düzenli egzersiz yapma ile ilişkili hedefler belirlenmelidir.

İzlem şu şekilde olmaktadır: İlk vizit 2 hafta içinde, tedavi hedeflerine ulaşılıncaya kadar 1-3 hafta aralıklarla, hedefe ulaşıldığında yılda 3-4 kez (her bir vizit süresi 45- 90 dk.) şeklinde olmalıdır.

Hedefe ulaşıldı ise bu şekilde devam edilmeli, eğer ulaşılmadı ise beslenme eğitimi tekrarlanmalıdır.

II.5.2. TBT'DE TEMEL İLKELER, AŞAMALAR, İZLEM, HEDEFLER

Bu uygulama genelde 3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dk süren, 3-4 vizit şeklinde olmalıdır. Kan değerlerinde hedef değerler belirlenmeli, enerji tüketimi ve alımı için yine hastayı motive edecek sayısal değerler belirlenmelidir.

Diyetisyen tarafından sağlanan TBT, HbA1c düzeyini, tip 1 diyabetiklerde %1,0-1.9, tip 2 diyabetlilerde %0,3-2 oranında azaltmaktadır.

II.6.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik sırasında ortaya çıkan ya da gebelik esnasında tanısı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (23). GDM hastalarının çoğunda doğum sonrası kan şekerleri regüle hale gelmektedir.

Hayatın ileri yıllarında bu hastaların %10' unda Tip1DM, önemli bir bölümünde Tip2DM gelişmektedir.

II.6.2. GEBELİKTE WHİTE SINIFLAMASI

Tablo 4. Gebelikte White sınıflaması (TÜRK DİAB 2019 kılavuzu)

Klas	Tanım	Başlangıç yaşı	Süresi	Damar komplikasyonu	Tedavi
A1	AKŞ normal, TKŞ yüksek			Yok	Diyet
A2	AKŞ ve TKŞ yüksek			Yok	Diyet ve insülin
B	Pregestasyonel diyabet	20 yıldan eski	10 yıldan kısa	Yok	İnsülin
C		10-20 yıl	10-20 yıl	Yok	İnsülin
D		10 yıldan az	20 yıldan uzun	Benign Retinopati	İnsülin
F				Nefropati	İnsülin
R				Proliferatif retinopati	İnsülin
H				Koroner arter hastalığı	İnsülin

II.6.3. PREGESTASYONEL DİYABET

Pregestasyonel diyabet kısaca tanım olarak diyabetli bir hastanın gebe kalması olarak tanımlanmaktadır. Yönetimi GDM ile benzerlik taşımaktadır. Bu hastaların çoğunda Doğum sonrası diyabetin devam etmesi nedeni ile kan şeker takibi doğum sonrasında da devam etmelidir.

II.6.4. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI

İlk yapılan prenatal vizit sırasında diyabet tanısı konmamış ve risk faktörleri olmayan her gebeye mutlaka tarama yapılmalıdır.

Tarama 24-28. gebelik haftaları arasında 75 gr. OGTT veya iki basamaklı OGTT ile yapılabilir (24).

İki basamaklı OGTT ’de

↓

50 gr GLUKOZ ile tarama testi yapılır
saat 140-180 arası ise

↓

100 gr GLUKOZ ile OGTT yapılır

Açlık 95 mg/dl ve üstü
1.saat 180 mg/dl ve üstü
2.saat 155 mg/dl ve üstü
3.saat 140 mg/dl ve üstü

} en az 2 değer yüksekse tanı konur

Tek basamaklı yapmak istersek 75 gr GLUKOZ ile OGTT yapabilir

↓

Açlık 92 mg/dl ve üstü
1.saat 180 mg/dl ve üstü
2.saat 153 mg/dl ve üstü

} en az biri varsa tanı konur

İlk prenatal vizitlerimiz sırasında eğer aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisi varsa taramak için 24. haftayı beklememek gerekir. Bu risk faktörleri:

- Önceki gebelikte GDM varlığı,
- Gebelik öncesi glukoz intolarans tanısı,
- Ailede tip2 DM öyküsü,
- Önceki gebelikte makrozomi ve polihidroamnioz öyküsü,
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (>20 kg),
- Açlık kan şekeri> 95 mg /dl ve glukozüri varlığı,

- Vücut kitle indeksi> 25 kg/m2
- İleri yaş> 25 yaş
- Polikistik over sendromu

II.6.5. DİYABETİN GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Diyabet, gebelikte gebelik komplikasyonları açısından tek başına riskli bir durum oluşturmaktadır. Diyabetin gebelik üzerine oluşturduğu komplikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- Abortus: İlk trimesterde kan şekeri kontrolu kötü olan annelerde diyabete bağlı vasküler hasarı olan annelerde sıktır (25).

- Preeklampsi: Diyabetli gebelerde preeklampsi normal gebelere göre daha sık görülür (24).

- Ablasyo plasenta: Normal gebelere göre görülme olasılığı yüksektir.

- Annede idrar yolu enfeksiyonu ve tekrarlama oranı daha sıktır.

- Annede polihidramnios mevcutsa uterusun aşırı gerilmesi nedeni ile, solunum güçleşmekte, ayrıca bu aşırı gerilme erken doğuma da neden olmaktadır (24).

- Kandidial vajinitler daha sık görülür.

-Sezaryen doğum olasılığı artar. Bunun nedenleri arasında diyabetin yol açtığı makrozomi, bebekteki duruş ve geliş anomalilerinin görülme sıklığının artmasıdır.

- Postpartum kanama olasılığı artar. (makrozomi ve polihidroamniosa bağlı aşırı gerilmiş uterusa bağlı) (26).

- Laktasyon inhibasyonu olabilir.

-GDM diğer gebeliklerde de tekrarlayabilen bir sorundur. Diğer gebeliklerde diyabet gelişme şansı %40-50’ dir (27). Diğer bir sorun ise ileriki zamanlarda Tip II DM’ ye yakalanma olasılığını artırmasıdır. Hayatın diğer evrelerinde diyabet gelişimini önlemek için egzersiz, kilo kontrolü yapılması ve kan şekeri regülasyonu önemlidir.

-Perinatal mortalitenin normal gebeliklere oranla artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Karslon ve arkadaşlarına göre 3. Trimesterde kan şekeri> 150 ise %24, 100–150 ise %14, <100 ise %3,6 oranında perinatal mortalite görülmektedir.

II.6.6. DİYABETİN FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ

Özellikle pregestasyonel diyabeti olan annelerin fetuslarında bazı konjenital anomalilere rastlanma sıklığı artmaktadır (28). Gestasyonel diyabet mellituslu olguların fetuslarında ise konjenital anomali görülme olasılığı topluma göre değişiklik göstermemektedir.

Pregestasyonel diyabeti olan gebelerin fetuslarında görülme olasılığı artan konjenital anomaliler:

-Kardiyak: ASD, VSD, büyük damarların transpozisyonu, aort koarktasyonu, fallot tetralojisi, trunkus arteriyozus, dekstrokardi, kardiyomegali

-SSS: NTD, anensefali, holoprozensefali

-Renal: Renal agenezi, hidronefroz, üreteral duplikasyon

-GIS: Duodenal atrezi, anorektal atrezi, omfalosel

-Spinal: Kaudal regresyon sendromu, sakral agenezi

Diyabetin fetüs üzerine görülen etkilerinde aslında en önemli kriter kan şeker regülasyonudur. Kan şekeri regülasyonu sağlanamadığında fetusta görülebilecek metabolik değişiklikler ve bunun yol açtığı problemler şunlardır:

-Fetal büyüme bozuklukları: Büyüme geriliği vasküler komplikasyonlara bağlı ileri evre DM' de görülebilir. Makrozomi kronik glukoz konsantasyonu yüksekliği (130 mg/dL üstü) olduğunda daha sık görülür (24) .

-Açıklanamayan fetal ölüm: Oksijen ve fetal metabolit transportunda hiperglisemi ile ilişkili kronik bozukluklar suçlanmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde genel popülasyona göre 3-4 kat artış görülür.

-Hipoglisemi: Fetal β adacık hücrelerinin hiperplazisine bağlı görülür (28).

-Hipokalsemi: Magnezyum-kalsiyum bozukluklarına bağlı görülebilir.

-Hiperbilirubinemi ve polistemi: Maternal oksijen afinitesi ve fetal tüketime bağlı rölatif hipoksiye bağlı ikincil yanıta bağlıdır (28).

-Fetal makrozomi

-Fetal hiperinsülinemi

-Doğum travması

-Omuz distosisi (hafif GDM'de %4): Omuzlar ve gövdede aşırı yağ depolanmasına bağlı oluşabilir.

II.6.7. DİYABETİN NEONATAL ETKİLERİ

Diyabetik annelerin bebeklerinde doğum sonu perinatal dönemde mortalitenin 3 kat, hayatın ilk yılında mortalite oranının 9 kat, ciddi konjenital anomali riskinin 3 kat, gestasyon haftasına göre yüksek doğum tartılı (LGA) doğum oranının 3,6 kat arttığı bildirilmiştir (29).

Perinatal mortalitede artışın yanı sıra önümüzdeki 10 yıl içinde tip II diyabet gelişme riski de %20-30 artış göstermektedir (30). Obezite ve bozulmuş glukoz toleransı oranında artış da görülebilmektedir.

Diyabetik bir anne bebeğinde yenidoğanda diğer bebeklere göre daha sık takip edilen bazı değerler vardır. Bunlar diyabetin neonatal etkilerini araştırma amaçlıdır. Araştırılan parametreler:

-Neonatal hipoglisemi

-Hipokalsemi: Magnezyum-kalsiyum bozukluklarına bağlı görülebilir.

-Hiperbilirubinemi ve polistemi: Maternal oksijen afinitesi ve fetal tüketime bağlı rölatif hipoksiye bağlı ikincil yanıta bağlıdır.

-Anemi

-Trombositopeni

-Respiratuar distress sendromu

II.6.8. DİYABETİN MATERNAL ETKİLERİ

Gebelik ve diyabet beraberliği, maternal sağlık açısından ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Maternal ölüm ender olsa da normale göre 8-10 kat artmış olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (31).

Diyabetik retinopati, 24-64 yaşlar arasında oluşan körlüğün önde gelen nedenlerinden olup, bozulmuş glukoz intoleransı olan kişilerin yaklaşık %8 'inde görülmektedir (32).

Nefropati diyabetin önemli bir komplikasyonudur ve preeklampsi, uteroplasental yetmezlik ve preterm doğum ile ilişkilidir. Kronik hipertansiyon aşikâr diyabete sahip gebe kadınların %5-10' unda gözlenmektedir (33).

Pregestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda, semptomatik koroner arter hastalığı, kronik hipertansiyon ve nefropati sık görülmektedir.

Diyabetik ketoasidoz aşikâr diyabetli gebelerin %5-10' unda görülen çok ciddi bir komplikasyondur (34). Bunun nedeni olgulardaki insülin yetmezliğidir. Diyabetik ketoasidozu olan annelerde fetal kayıp riski yaklaşık %20 'dir. Diyabetik ketoasidoz için en yaygın risk faktörleri, tokoliz için β-mimetik ilaç kullanımı, enfeksiyon ve antenatal kortikosteroid kullanımıdır. Gebeler, gebe olmayanlara göre daha düşük glukoz değerlerinde ketoasidoza girebildiklerinden bu hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

II.6.9. MATERNAL OBEZİTE

Obezite, sağlık problemlerine yol açan, yaşam süresini kısaltan, vücut yağlarının aşırı artmasıyla karakterize tıbbi bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü 'ne göre gebelikte obezite prevelansı %1, 8 ile %25, 3 arasındadır. Maternal obezite, maternal ve perinatal mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.

Gestasyonel diyabet için değiştirilebilir risk etmenleri arasında maternal obezite (BKİ>30) güçlü bir risk faktörüdür. Maternal obezite, hasarlı

adipokinlerin salınımından dolayı annede kronik enflamasyonu tetiklemektedir. Temel olarak TNF-α 'nın insülin reseptörleri üzerindeki etkisinden kaynaklanan enflamasyon, insülin direncinin daha da artmasına neden olmaktadır.

Maternal obezitenin gebe kalmadan önce düzeltilmesi aslında hem diyabet için oluşan risk faktörünü kaldıracak hem de diyabet gelişse de diyabetin seyrinin daha kötüye gitmesini engelleyecektir.

II.7.1. GDM TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ

Açlık kan glukozu <95 mg/dl ve diğer değerler <140 mg/dl ise tıbbi beslenme tedavisi önerilir (18).

Açlık kan glukozu <95 mg/dl ve 1. saat tokluk glukoz kan şekeri >140 mg/dl ise sıkı tıbbi beslenme tedavisi önerilir (18).

Açlık kan glukozu> 95 mg/dl ve 1. saat tokluk glukoz kan şekeri >140 mg/dl ise insülin tedavisi başlanır (18).

Açlıklar normal, tokluklar yüksekse kısa etkili insülin ya da hızlı etkili analog insülin başlanır.

Yalnız sabah açlık glukozu yüksekse, NPH ya da detemir insülin bazal insülin olarak başlanır.

Açlık ve tokluk glukoz değerleri yüksekse bazal-bolus insülin rejimine geçilir.

II.7.2. DİYABETİK DİYET

Diyet aslında GDM ’nin yönetilmesindeki en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glikoz kontrolü ile anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlayabilmektir. Diyet; %50-55 karbonhidrat, %20-30 özellikle doymamış yağ, %20-30 protein ve yüksek oranda lifli gıda içerecek şekilde planlanmalıdır. Total kalorinin %25 ’i kahvaltıda, %30 ’u öğlen yemeğinde,

%30 ’u akşam yemeğinde ve %10 ’u da öğünler arasında olmak üzere düzenlenmelidir (35). Diyet ile maternal glikoz seviyelerinde 15-20 mg/dl ’lik bir düşüş beklenmektedir ancak diyet tedavisinin insülin hassasiyetini artırması için iki-üç haftaya ihtiyaç vardır.

Diyabetik gebeliklerde oluşabilecek ketonun fetusta nörolojik ve bilişsel problemler yaratabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (34). Normal bir gebenin gece boyunca aç kalması da ketonüri yapabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda bu ketonüri neonatal komplikasyona yol açmazken hiperglisemi kaynaklı ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (34).

II.7.3. EGZERSİZ

Egzersiz, diyabeti olsun olmasın tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Gebelerde egzersiz ile maternal glikoz seviyesi düşmektedir, özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizlerin yapılması önerilmektedir (36). Yapılan çalışmalarda egzersiz ve diyetin birlikte yapılması durumunda daha düşük maternal glukoz seviyeleri oluşmaktadır. Egzersizin glikoz regulasyon etkisi ortalama 4-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

II.7.4. GLUKOZ ÖLÇÜM TAKİPLERİ

Diyabetle karmaşık gebeliklerde diyet ve egzersiz yanında kan glukoz ölçümlerinin birlikte yapılmasına dair güçlü çalışmalar mevcuttur.

ACOG 2017 ve ADA 2017 bültenlerinde günde dört kez glikoz değerlendirmesini önermektedirler (37).

Günümüz pratiğinde bizim diyabetle komplike gebelere önerdiğimiz kan şeker takip şekli (En az önerilen);

- Her öğünden önce açlık kan şekeri bakması
- Her öğünden sonra da 1. saat ve 2. saat tokluk kan şekeri bakmasıdır.

GDM'de hedeflediğimiz bazı değerler mevcuttur;

- Öğün öncesi, yatış zamanı ve gece KG 95 'in altında,
- Öğün sonrası (1. st TKG) 140 'ın altında,
- Öğün sonrası (2. st TKG) 120 'nin altında,
- HbA1c 6 'nın altında olmalıdır.

II.7.5. İNSÜLİN TEDAVİSİ

GDM 'de diyet ve beslenme ile hedef kan şekeri değerlerine ulaşılamazsa insülin tedavisine geçmek gerekmektedir. İyi bir glisemik kontrol sağlayan insülinler, aynı zamanda plasentayı geçmedikleri içinde fetus için bir risk oluşturmadıklarından tedavi de önemli avantaj sağlamaktadırlar. Gebelikte diyabeti olan kadınlarda açlık kan şekeri düzeyleri 95 mg/dl üzerinde seyrediyorsa insülin tedavisi başlanmalıdır. ACOG 2017 bülteninde, 1. saat 140, 2. saat 120 üstünde ise başlanması gerektiğini söylemektedir. ACOG 2017 önerisi, başlangıç dozu olarak 0. 7-1. 0 IU/ kg /gün başlanmasını önermektedir. Doz ayarlamaları, günün belirli zamanlarında bakılan glikoz seviyelerine göre yapılmaktadır.

II.7.6. ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLAR

Gestasyonel diyabette hiperglisemi için ilk tercih edilen ilaç insülindir (38). Bununla birlikte, ACOG 2017 ve ADA 2017 bültenlerinde gliburit veya metforminin güvenliğini ve etkinliğini desteklediğini kabul etmektedirler.

Balsells ve arkadaşları 2015 yılında, diyabetik gebelerde oral ajanlar olan gliburit ve metformin kullanımı ile insülin ile karşılaştıran meta analiz yaptılar (Balsells vd., 2015). Gliburit kullanan diyabetli gebelerde doğumda makrozomi görülme olasılığının daha yüksek oldupu bulunmuş. Diyetle birlikte oral hipoglisemik ajan kullananlarda gebelik sonuçlarında iyileşme görülmemiştir. Hatta yapılan çalışmalarda özellikle glirubit kullanılanlarda yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, solunum sıkıntısı ve yenidoğan

hipoglisemisi oranlarında önemli bir artış söz konusu olduğu bildirilmiştir (Camelo Castillo vd., 2015).

II.8.1. DOĞUM YÖNETİMİ VE ZAMANLAMASI

En son yayınlanan kılavuzlarda insülin kullanan kadınlara 34. gebelik haftasından sonra yatarak tedavi ve haftada üç kere antepartum izlem önerilmektedir (39). Gebelik diyabeti olan ve yeterli glisemik kontrolü olan kadınlar ayaktan yakın izlem ile takip edilebilir. Omuz distosisini önlemek için elektif doğum indüksiyonu veya sezaryan tartışmalıdır. Alberico ve arkadaşlarının 2017 'de yaptığı çalışmada elektif doğum indüksiyonu ve 41 haftaya kadar beklenen hastalar karşılaştırılmış sezaryana gitme oranları benzer olarak bulunmuş, fakat erken indüksiyonda omuz distosisi 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (40).

ACOG 2017 önerisinde diyetle tedavi edilen gestasyonel diyabetli kadınlarda 39. gebelik haftasından önce rutin doğum indüksiyonu yapılmamasını önermektedir (41). İnsülin ile tedavi edilenlerde 38. haftada doğum önerilmektedir (18).

Makrozomik fetuslarda ise omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması için sezaryan hala tartışmalı bir konudur. ACOG 2016 'da yapılan son bülteninde fetal ağırlığı tahmini 4500 gr ve üzerinde olan diyabetik kadınlarda profilaktik sezaryen doğum önermektedir (42).

II.9.1. POSTPARTUM DEĞERLENDİRME

GDM 'si olan hastalarda doğum sonrası postpartum değerlendirmede amaç bu hastalarda ileride DM hastası olma ihtimalinin normal topluma göre daha yüksek olması nedeni ile değerlendirmede pelvik muayaneye ek olarak kan şekeri takibi ve belli aralıklarla tarama testleri önerilmektedir.

ACOG 2017 bülteninde, doğum sonrası aşikâr diyabet tanısı için 4 ile 12. haftada açlık kan şekeri veya 75 gr OGTT tavsiye etmektedir. ADA

2017 gebelik diyabeti öyküsü olan ancak doğum sonrası normal glikoz değeri olan kadınlar için en az 3 yılda bir tarama önermektedir (38).

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar için de risk altında olduklarından bu açıdan da takip edilmeleri gerekmektedir (43). Aynı zamanda takip eden gebelikte GDM olma ihtimali 5 kat arttığından hasta bu konuda bilgilendirilmelidir (44).

II.10. CHEMERİN

II.10.1. CHEMERİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Chemerin; 2007 'de bulunan kemokin reseptörü 1 (CMKLR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) ligandı olup, insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda sentezlenen adipokindir (45). Chemerinin en büyük kaynağı yağ dokusudur.

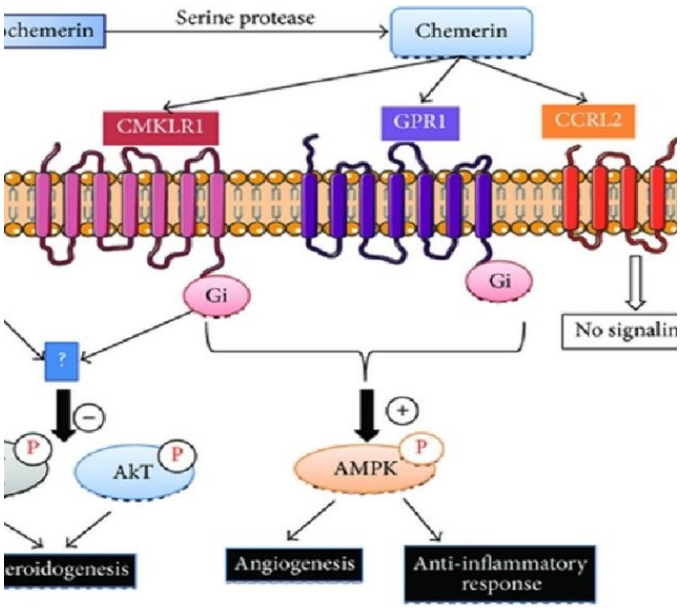
Chemerin, 163 amino asitten oluşmaktadır. Prochemerin adı verilen aktif olmayan bir öncü olarak salgılandıktan sonra pre-prochemerin olarak sentezlenen bir kemotraktandır. Prochemerin, C terminalinin bölünmesi ile aktive edilmekte ve terminal amino asitten yoksun farklı izoformlarını oluşturmaktadır (45). C-terminalinin işlenmesi ile chemerin aktivitesini modüle eden tüm proteazlar, prochemerinin biyoaktivitesi için önemlidir. Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünmesine yol açarak chemerini biyolojik aktiviteye göre farklı çeşitlerde olan biyoaktif izoformlarına dönüştürmektedirler.

Hücresel etki için chemerinin üç-yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlere bağlanması gerekmektedir; CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ olarak da bilinen kemokin benzeri reseptör 1), GPR1 (G proteine bağlanmış reseptör 1) ve CCRL2 (kemokin reseptör benzeri 2) (Resim 1) (46).

Chemerin; plasenta, karaciğer ve beyaz yağ dokuda yüksek seviyelerde; akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreasta ise daha düşük seviyelerde sentezlenmektedir (47). Yapılan bir çalışmada plazmada chemerin konsantrasyonu sırasıyla insanda 3.0 nM, serumda ise 4.4 nM olarak bulunmuştur (48).

Adipoz dokudan üretilen chemerin adipokininin hem otokrin hem de parakrin etkileri bulunmaktadır. Chemerinin otokrin etkileri; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yolaklarla ilişkilidir (49). Parakrin yanıt ise; obezite ile ilişkili kronik inflamasyon boyunca aktif olmasıdır (49). Obezite, metabolik Sendrom ve Tip 2 DM, artrit ve Crohn hastalığına kadar çeşitli hastalıklar üzerine chemerinin etkileri araştırılmaktadır.

Şekil 1. Chemerin ve reseptörleri



II.10.2. CHEMERİN ETKİLERİ VE DM İLE İLİŞKİSİ

Beyaz adipoz dokudan salgılanan adipokinler, glukoz metabolizması üzerinde büyük bir öneme sahiptir. Obezitede adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi olarak adlandırılan aşırı yağ dokusu birikimi bu metabolizmayı etkilemektedir. Aşırı yağ dokusu birikimi patojenik adipositlerin ve yağ dokusuyla ilgili bozuklukların başlamasına sebebiyet veren "adipozopatiye" neden olur. Adipogenezin ve adiposit metabolizmasında rol aldığı gösterilen chemerin adipokininin üretim ve sekresyonunun adipogenez ile arttığı bilinmektedir. Chemerin ile ilgili yapılan birçok çalışmada chemerin düzeyinin kilolu hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (45). Bazı kilo kaybı yöntemleri uygulanmış kişilerde serum chemerin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Bu çalışmalarda obez olanlarda chemerin düzeyinin yükseldiği destekleyecek niteliktedir. Beden kütle indekslerinin (BKİ) değerlendirildiği çalışmalarda da BKİ ile serum chemerin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (50).

Adipokinlerin enerji homeostazı, glukoz ve lipid metabolizması, gıda alımı, inflamasyon ve bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkilerini göz önünde bulundurursak, adipokin salınımının bozulmasının obezite ile Tip2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artışa da etkisi bulunabileceği düşünülmüştür (47). Yapılan çalışmalarda Tip2DM 'li hastalar normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, serum chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (51). Bu çalışma ile aynı zamanda plazma chemerin düzeylerinin BKİ, açlık serum insülini, açlık plazma glukozu, plazma trigliseridleri ve toplam serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve chemerinin, insülin aracılı glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (52).

Adipositlerden chemerin sekresyonu ile insülin duyarlılığı arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır. Bu da insülin direncinde chemerin düzeylerinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Serum chemerin konsantrasyonu ile Tip2DM, metabolik sendrom (MetS) indeksleri ve obezite arasındaki ilişkileri inceleyen bir meta analizde;

chemerin ile açlık serum insülini ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon belirlenirken; açlık kan glukozu ve HbA1c arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (53).

II.11 İRİSİN

II.11.1. İRİSİNLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İrisin, ilk kez kas dokusunda fark edilen 112 aminoasit içeren bir proteindir. İrisin, insan ve farelerde FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür (54).

İrisinin proteolizi ve salgılanması, epidermal growth factor (EGF) ve alfa transforming growth factor (TGF) gibi çoğu transmembran polipeptitleri ile benzer şekildedir. FNDC5 gen ekspresyonunun artması enerji harcamasında kullanılan ve egzersizle uyarılan kas tabakasının önemli bir parçası olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör y (PPARy) ve coaktivatör α (PGC1α) ile ilişkilidir. PGC1-α de biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır. Aynı zamanda bazı hücre tipinde, oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol etmektedir (54).

Kas dokusu PGC1-α ekspresyonu ve salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, vascular endothelial growth factor (VEGFβ), Lrg1 ve TIMP4 olarak adlandırılan beş farklı protein içermektedir (54).

Beyaz adipoz dokunun ürünü olan leptinin salınımını azaltan FNDC5, ayırıcı protein [uncoupling protein 1 (UCP1)] mRNA ekspresyonunu 7-1500 kez artırmaktadır (55). Artan UCP1 adenozin trifosfat (ATP) sentezini bloke ederken ısı oluşturarak enerji harcanmasına neden olmaktadır (Resim2). Tüm bu verilerden anlaşıldığı gibi, termogenezin aktifleşmesini FNDC5 düzenlemektedir.

İrisin miyokin sınıfındaki en büyük hormondur. Son çalışmalar irisinin, miyonektin, angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), beyin-türevli nörotrofik

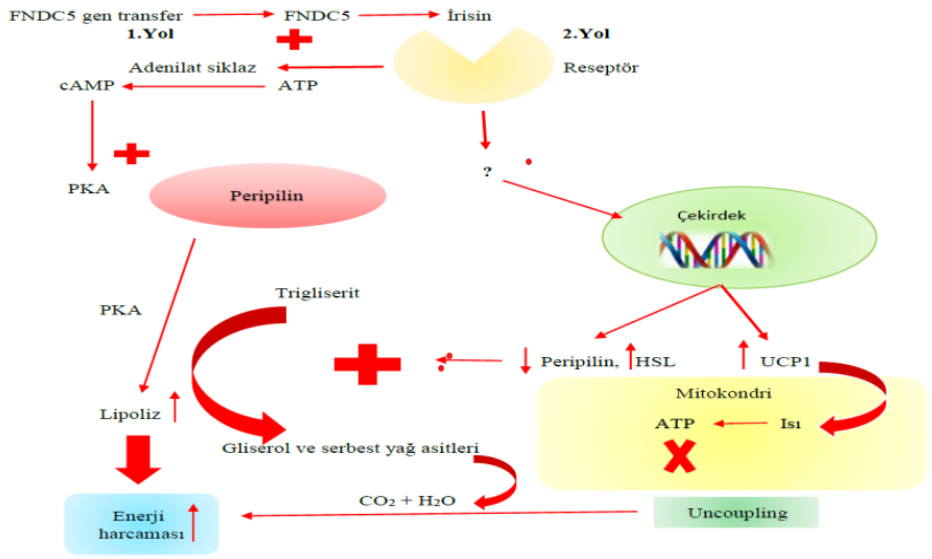
faktör (brain-derived neurotrophic factor:BDNF), fibroblast growth factor (FGF)21, VEGFβ, follistatin-like 1 (FSTL-1), IL-6, IL-7, IL-15 ve miyostatin gibi pek çok molekülün kas dokusunda sentez edildiğini göstermektedir (54). Bu durum, kas dokusunun bazı fizyolojik olayların düzenlenmesinde ve metabolik olaylarda önemli bir endokrin organ görevi yaptığını göstermektedir.

Aynı zamanda irisin, pankreasta ve periferal dokular arasındaki yağ bezlerinde de bulunmaktadır. İrisin sentezinin büyük bir kısmının iskelet kas dokusunda gerçekleştiği düşünülmektedir.

İrisin prekürsörü olan FNDC5 mRNA, dokularda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru sıralandığında: (kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, over, tuba, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina) (54). Aynı zamanda, irisin adipoz dokudan da salgılanmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar irisini hem miyokin ailesi ve hem adipokin ailesinde olarak değerlendirmektedir.

İrisin, enerji harcanmasını ve ısı çıkışını artırmak için hücre içinde iki yol izlemektedir. Bunlardan birincisi; irisin hormonu reseptörüne bağlandığında, yağ yıkımını sağlayan siklik adenozin mono fosfat (cAMP), protein kinaz A(PKA) ve hormon sensitif lipaz (HSL)/perilipin yolağı ile aktive edilmektedir (56). İkinci yol ise; FNDC5 irisin, adipoz hücrenin çekirdeğini henüz bilinmeyen bir yol ile uyarmakta ve UCP1 ekspresyonunu artırarak elektron transport sisteminde ATP üretimini bloke edip ısı üretimini artırmaktadır (57). UCP1 ekspresyonunun artışıyla artan ısı üretimi, insülin direnci olan kişilerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması açısından enerji harcamasını artırmaktadır (56).

Şekil 2. İrisinin metabolizmaya etkileri



II.11.2. İRİSİN ETKİLERİ VE DM İLE İLİŞKİSİ

İrisin, glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde etkilere sahiptir. Enerji harcamasını, glikoz alımını ve glikojenolizi uyararak, glukoneogenezi, adipogenezi ve lipid birikimini azaltmaktadır (58).

İrisin seviyeleri, tip 1 diyabet hastalarında yüksek seyrederken; tip 2 diyabet hastalarında düşük bulunmaktadır. Yine irisin seviyelerinin, açlık kan şekeri ile pozitif korelasyonu bulunurken, insülin duyarlılığı ile negatif korelasyonu gözlenmektedir.

İrisin, iskelet kası, karaciğer, pankreas, kalp, yağ ve beyin gibi spesifik hücrelere sinyal göndermektedir. İrisinin insülin direnci ve tip 2 diyabeti olumlu yönde etkilemesinde, iskelet kası ve kalpteki insülin reseptör duyarlılığını artırması, hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmesi, pankreas β hücre fonksiyonlarını desteklemesi ve beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmesi rol almaktadır (59). Yapılan geniş çaplı iki meta analiz çalışması tip 2 diyabete sahip bireylerin sağlıklı bireylere göre irisin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Gestasyonel

diyabete sahip gebelerde de sağlıklı gebelere göre irisin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (60).

Tip 2 diyabette, GDM 'de de tedavide fiziksel aktivite en etkili bileşen olarak görülmektedir. Egzersiz ile uyarılan irisin, metabolizma ve glikoz toleransı üzerine olumlu etki göstermektedir. Tip 1 diyabet hastalarında tip 2 diyabetin aksine irisin seviyelerinin yüksek seyrettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59). Bu durum bu hastalarda insülin direncinin olmaması ve fiziksel aktivite düzeylerinin yüksek olmasına dayandırılmaktadır.

Faienza ve arkadaşları tip 1 diyabetli çocuklarda irisin düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmayı yürütmüştür. Bu çalışma sonucunda tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek irisin seviyelerinin görüldüğüne ve HbA1c ile irisinin negatif ilişkisine ulaşılmıştır. Yüksek irisin seviyelerinin tip 1 diyabette daha iyi bir metabolik kontrol sağladığı belirtilmiştir (61).

İrisinin insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri nedeniyle gestasyonel diyabet oluşumu ile ilişkisinin olabileceği öngörülmüştür. İrisin gebelik süresince plasentada yer aldığından serum seviyeleri gebe olmayan kadınlara kıyasla tüm gebelik boyunca daha yüksek saptanmaktadır (62). Yapılan pek çok çalışma gestasyonel diyabeti olan gebelerin irisin seviyesinin sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. 60 gestasyonel diyabete sahip ve 30 sağlıklı gebe kadında yürütülen bir çalışmada antropometrik ve biyokimyasal parametreler ve serum irisin seviyeleri ölçümleri değerlendirilmiştir. Serum irisin seviyelerinin gestasyonel diyabet görülenlerde sağlıklı gebelere göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür (63).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

III.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu vaka kontrol kesitsel çalışması Temmuz 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri gebe kadınların katılmasıyla tasarlandı.

Çalışma en son 2008 yılında yeniden revize edilen Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak tasarlandı. Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Etik Kurul'undan 30.03.2022 tarihinde, 20. 478. 486/1262 onay numarası ile kabul edilmiştir. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma protokolüne uygun olarak çalışmaya katılan her hastadan gönüllü onam formu alınarak çalışmaya başlanmıştır.

III.2. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma Temmuz 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri gebe kadınların 24-32. gebelik haftalarında 75gr OGTT yaptırmayı kabul eden gebe kadınlara çalışma öncesi gerekli bilgiler verildikten sonra yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildiler. Çalışmamız iki gruptan oluşmaktaydı, hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı ve 29 gestasyonel diyabet tanısı alan gebe kadın ile 29 sağlıklı gebe kadının katılımıyla toplam 58 gönüllü katılımcı ile gerçekleşti. Hasta grubunda gestasyonel diyabet tanısı konulan gebe kadınlar bulunurken, kontrol grubu sağlıklı gebe kadınlardan oluşmaktadır.

Çalışmaya katılan tüm gebe kadınlardan detaylı obstetrik ve klinik anamnez alındıktan sonra SAT (son adet tarihi)'lerine göre gestasyonel yaşları belirlendi. Demografik özellikleri ile özgeçmiş ve soygeçmiş

sorgulanarak kilo, boy ve eski obstetrik öyküsü kayıt altına alınıp, obstetrik ultrasonografik değerlendirmeyle birlikte muayeneleri tamamlandı.

Katılımcıların değerlendirilmesi sonucunda, pregestasyonel diyabet tanısı olanlar (Tip 2 veya Tip 1), çoğul gebeliği olanlar, fetusta bilinen malformasyonu olanlar, hipertansiyonu olanlar, kronik sistemik hastalığı veya öyküsü olanlar, endokrin hastalık veya öyküsü, akut veya kronik inflamatuar hastalık tanısı ve öyküsü olanlar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı öyküsü olanlar, otoimmun hastalık öyküsü olanlar ve glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

III.3. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI YÖNTEMİ

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan tüm gebe kadınlarına 75 gr oral glukoz tolerans testi önerildi. Katılımcılardan en az 8-10 saatlik açlık durumu olan gebe kadınlara 75 gr glikoz içeren 300cc oral solüsyon 5-10 dakika içinde içirilerek test uygulandı. Çalışmaya alınan gebe kadınlardan, IADPSG kriterlerine göre açlık kan şekeri 92mg/dl, 1. Saat 180 mg/dl, 2. saat 153 mg/dl değerlerine göre en az bir değerde yükseklik tespit edilenlere Gestasyonel DM tanısı koyuldu.

III.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda sabah 08:00-10:00 saatleri arasında açlık kan glukoz düzeyini ve diğer rutin tetkikleri değerlendirmek için 20 gauge kateter yardımıyla antekubital venden alınan venöz kan örneğinden kalan miktar irisin ve chemerin değerlendirmesi için jelli tüpe alındıktan sonra 20 dakika boyunca 3000xg de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ise ependorf tüplerine alınıp çalışmanın biyokimyasal analiz gününde kullanılmak üzere -80 santigrat derecede saklandı ve kayıt altına alındı.

III.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Hastalardan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80 0C 'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde Human Irisin, CHEM konsantrasyonları Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum CHEM düzeyleri Human CHEM (Chemerin) ELİSA Kit (Elabscience, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre 10 kat dilüsyon yapılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılmıştır. Kit hassasiyeti 0. 1 ng/mL 'dir. Kitin ölçüm aralığı 0. 16-10 ng/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3. 97-%6.52 aralığında,inter-assay precision CV değerleri %3. 92-%6. 67 aralığında hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 3. 02-5. 03 ng/mL, negatif kontrol aralığı ≤0. 15 ng/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

Serum Human Irisin düzeyleri Human Irisin ELİSA Kit (Elabscience, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre 1000 kat dilüsyon yapılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılmıştır. Kit hassasiyeti 9,38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15,63-1000 pg/ml 'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4,96- %5,34 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4,55-%5,1 aralığında hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 333. 00-555. 50 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤14. 53 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

III.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin denetimi, yönetimi ve analizinde için IBM Statistical Pack age for the Social Sciences SPSS (26.0) programı kullanılmıştır. Veriler Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş normal dağılıma uymadığı saptanmış, bu nedenle nonparametrik analizler ile değerlendirilmiştir. Kadınların sosyo-demografik bilgileri ile ilgili bulgular tanımlayıcı tablolara dönüştürülmüş, sayı ve yüzde dağılımları yapılmıştır. Bağımsız iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile ve Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p<0,05$ olacak şekilde kabul edilmiştir.

IV.BULGULAR

Bu bölümde araştırmaya katılan annelerin yaş, gravida, parite, ek hastalık durumu, annelerin chemerin ve irisin düzeylerinin minimum-maksimum değerleri, ortalama değerleri ile dağılımları belirtildikten sonra, chemerin değerlerinin ilişkisi ve diğer parametreler ile ilişkisi istatistiksel olarak ele alınmıştır. Araştırmaya katılan kişilerin 29 kontrol grubunda, 29 'u ise hasta grubunda yer almaktadır. Kontrol grubunda yer alan kişiler ilaç kullanmamaktadır. Hasta grubunda yer alan kişilerin ise 22 'si diyet yapmakta, 7 'si ise insülin almaktadır.

Tablo 5. Kontrol ve hasta grubu betimleyici istatistikleri

		N	Minimum	Maksimum	Ort.	Std. Sapma
CHEM	**Kontrol**	29	11,12	30,89	17,13	4,66
Irisin pg/mL		29	49,28	1011,39	402,64	267,44
Yaş		29	23,00	40,00	28,72	4,55
VKİ		29	20,40	39,06	28,24	4,51
CHEM	**Hasta**	29	11,98	29,22	18,74	5,75
Irisin pg/mL		29	9,74	879,66	244,13	195,79
Yaş		29	18,00	42,00	31,00	6,85
VKİ		29	18,40	43,00	29,76	5,17

Kontrol ve hasta grubunda 29 kişi yer almaktadır. Kontrol grubunun chemerin düzeyi ortalaması 17,13±4,66; hasta grubunun chemerin düzeyi ortalaması 18,74±5,75'tir. Kontrol grubunda irisin düzeyi ortalaması 402,64±267,44; hasta grubunda ise 244,13±195,79'dur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 28,72±4,55; hasta grubunun yaş ortalaması ise 31±6,85'tir. Son olarak kontrol grubunda vücut kitle indeksi ortalaması 28,24±4,51; hasta grubunda ise 29,76±5,17'dir (Tablo 5).

Tablo 6. Yaş ve VKİ ortalamasının kontrol ve hasta grubu arasında karşılaştırılması

	Gruplar	**n**	**ort.**	**s**	**t**	**s.d.**	**p**
Yaş	**Kontrol**	29	28,72	4,55	-1,49	48	0,14
	Hasta	29	31,00	6,85			
VKİ	**Kontrol**	29	28,24	4,51	-1,18	56	0,24
	Hasta	29	29,76	5,17			

Kontrol ve hasta grubu arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur, (p>0,05) (Tablo 6). Kontrol ve hasta grubu arasında vücut kitle indeksi değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur, (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 7. Chemerin ve irisinin düzeylerinin ortalamasının kontrol ve hasta grubu arasında karşılaştırılması

	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	p
Chemerin	**Kontrol**	29	17,13	4,66	-1,16	56	0,24
	Hasta	29	18,74	5,75			
İrisin	**Kontrol**	29	402,64	267,44	2,57	56	0,01
	Hasta	29	244,13	195,79			

Kontrol ve hasta grubu arasında chemerin düzeylerinin ortalamasında bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur, t (56) =-1,16; p >0,05 (Tablo 7). İrisin düzeylerinin ortalamasında bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır, t (56) =2,57; p <0,05 (Tablo 7).

Tablo 8. Chemerin ve irisinin vücut kitle indeksi ve yaşa göre korelasyon analizi

(n=58)	1	2	3
1) CHEM			
2) Irisin	0,03		
3) Vücut Kitle İndeksi	-0,06	0,41**	
4) Yaş	-0,06	-0,20	0,27*

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

Tüm katılımcılarla yapılan korelasyon analizinde, vücut kitle indeksi ile chemerin ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı, p >0,05; fakat vücut kitle indeksi ile irisin arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir, r=0,41; p<0,01. Tüm katılımcılar için ortaya konan bir diğer korelasyon analizi sonucuna göre yaş ile vücut kitle indeksi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki tespit edilmiştir, r=0,27; p<0,05 (Tablo 8).

Tablo 9. Hasta grubunda chemerin ve irisinin vücut kitle indeksi ve yaşa göre karşılaştırılması

(n=29)	**1**	**2**	**3**
1) CHEM			
2) Irisin	0,07		
3) Vücut Kitle İndeksi	-0,25	0,35*	
4) Yaş	-0,35	-0,37*	0,11

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

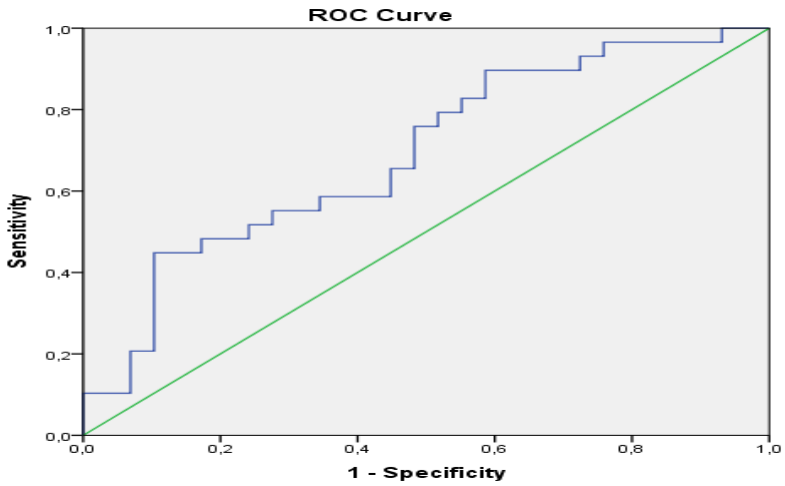
Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde, vücut kitle indeksi ile irisin arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur, r=0,35; p<0,05. Hasta grubundaki bir diğer korelasyon analizi sonucuna göre yaş ile irisin arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir, r=-0,37; p<0,05 (Tablo 9).

Tablo 10. Chemerin ve irisin düzeyinin hasta kişiler arasında diyet ve insülin kullanımına göre karşılaştırılması

	Gruplar	n	ort.	s	t	sd	p
Chemerin	**Diyet**	22	18,45	5,71	-0,46	27	0,64
	İnsülin	7	19,63	6,23			
İrisin	**Diyet**	22	245,85	204,03	0,08	27	0,93
	İnsülin	7	238,73	182,05			

Hasta kişiler arasında diyet yapanlar ile insülin alanların chemerin puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur, t (27) =-0,46; p >0,05 (Tablo 10). Hasta kişiler arasındaki diyet yapanlar ile insülin alanların irisin puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur, t (27) =0,08; p >0,05 (Tablo 10).

Şekil 3. Serum chemerin ROC eğrisi



Yapılan ROC curve analizinde irisinin Gestasyonel DM için tanısal performansı incelendi. Buna göre İrisin düzeyi %58,6 sensitivite ve %58,6 spesifitede cut-off değeri 259,91 ng/mL olduğu belirlendi (AUC=0,691; $p<0.05$) (Şekil 3).

Değişkenlerin Gestasyonel DM riskini öngörüsü açısından değerlendirmek için yapılan çok değişkenli logistik regresyon analizinde irisin ve vücut kitle indeksi Gestasyonel DM ile ilişkili bağımsız faktörler olarak tespit edildi (Nagelkerke R square: 0,329). Buna göre İrisin ve vki düzeylerindeki bir birimlik artışın Gestasyonel DM gelişme riskini sırasıyla 0,99 kat ve 1,22 kat etkiledikleri görüldü ($p <0.05$).

V.TARTIŞMA

Diyabet, gebelikte oldukça sık görülen bir problemdir. Değişik etiyopatolojik nedenlerle insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendromdur (64). Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır. Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın izlem gerektirir. Yeterli glisemik indeks sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in uterin ölüme, annede hipoglisemiden hiperglisemiye, diyabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik sistemlerde morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (65).

Gebelikte meydana gelen endokrin, metabolik ve vasküler fizyolojik değişiklikler fetusun büyüme ve gelişmesini devam ettirmek için enerji ve besin ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Gebelikte diyabet son yıllarda maternal ve fetal sonuçları göz önüne alındığında patogenezi ve yol açtığı sorunlar üzerinde birçok araştırma yapılan bir konudur. Gestasyonel diabetes mellitus artan insülin direncine karşılık yeterli insülin sekresyonu olmadığı durumlarda karşımıza çıkmaktadır (66).

Gebelik insülin direncini oluşturan bir süreçtir ve bunun nedenininde plasental laktojen, plasental büyüme hormonu, progesteron, kortizol ve prolaktindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (67).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda GDM‘nin gelişiminde rol oynayabilecek yağ dokusundan kaynaklanan adipokinlerle ve inflamatuar sitokinlerle ilgili çalışmalar mevcuttur (68).

Literatürde glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülen adipokinlerden chemerin ve irisin düzeylerinin gestasyonel diyabet riskini öngörmede önemli biyokimyasal markerlar olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise chemerinde gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmazken, irisin düzeylerinin gestasyonel diabetes mellitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğunu saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki birçok çalışma ile uyumluydu.

Chemerin metabolik, inflamatuar ve kardiyovaskular hastalıklarla ilişkisi olan hormonal olarak aktif bir proteindir (69). Chemerinin salgısının çoğu karaciğer, subkutanöz ve visseral yağ dokusundan kaynaklanmaktadır. Daha az bir kısmının ise plasentadan geldiği düşünülmektedir. Üretim yerinden de yola çıkacak olursak, chemerinin kan seviyelerindeki artışın BMI ve obezite ile korele olduğu anlaşılmaktadır (70). Bizim çalışmamızda gestasyonel DM grubu ve kontrol sağlıklı hasta grubu BMI 'ne göre karşılaştırdığında literatürden farklı olarak chemerin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Literatürde yapılan bir çalışmada chemerin seviyesi gestasyonel diabetes mellitus grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ve erken gebelik haftalarında yüksek chemerin düzeyi gestasyonel DM'de risk artışına sebep olabileceği gösterilmiştir (Francis vd., 2020). Bu sonuç çalışmamız ile uyumlu değildir.

Yapılan başka bir çalışmada tükrük sıvısında hem leptin hem de chemerin seviyesinin gestasyonel diabetes mellitus taramasında kullanılabileceği gösterilmiştir. Tükrük sıvısında chemerin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Okten & Bildacı, 2020). Çalışmamızda tükrük değil de kan seviyesine bakılmasına karşın bulguları bizim çalışmamız ile uyumlu değildir.

Literatürde kanda chemerin düzeyinin değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda ise gebeliklerinde gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebe kadınlarda chemerin seviyesi yüksek bulunmuştur (Li vd., 2015; Wang vd., 2019) (71). Bizde çalışmamızda chemerin düzeylerine maternal venöz kanda baktık ve bu çalışmadan farklı olarak gestasyonel diyabetes mellitus grubu ile kontrol grubu arasında chemerin düzeyleri açısından bir fark olmadığını saptadık.

Sun ve arkadaşlarının, yirmi çalışmanın dahil edildiği 1493 gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan gebe kadının değerlendirildiği meta-analizin sonuçlarına baktığımızda, gestasyonel diabetes mellitus grubunu sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında kandaki chemerin seviyelerinde iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir (J. Sun vd., 2020) (72). Bu bulgular bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Literatüre baktığımızda gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan gebe kadınlarda chemerinin birinci ve ikinci trimesterde çok değişkenli regresyon modellerinde Gestasyonel DM gelişim riski ile ilişkili olduğunu ve chemerin düzeylerinin GDM ‘u predikte edebileceği düşünülmektedir (Francis vd., 2020; Wang vd., 2019) (73). Bizim çalışmamızda ise hasta ve sağlıklı grupta anlamlı farklar bulunamadığı için böyle bir öngörü yapamamaktayız.

Yine bizim çalışmamızı destekler nitelikte literatürde yapılan iki çalışmanın ROC analiz sonuçlarına baktığımızda tek başına chemerin düzeyinin GDM ‘u predikte edebilecek marker olarak değerlendirilemeyeceği görülmektedir (AUC 0.59-0.82) (Ueland vd., 2018; Wang vd., 2019). Ancak bizim çalışmamızda regresyon modeli belirleyemediğimiz için ROC analizi yapamadık.

Biizm çalışmamız ve diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde chemerinin GDM gelişimini öngörmede klinik pratikte kullanılabilecek standartlarda bir değere sahip olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda GDM ile kandaki chemerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamamızın nedeninin hasta sayısının azlığı, kontrol ve hasta grubu arasındaki değişkenlerin ortalama değerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Litaratürde yapılan çalışmalarda da GDM ‘nin chemerin ile ilişkisi net olarak belirlenememiştir. Bu nedenle günümüzde chemerin GDM ‘yi öngörmede marker olarak kullanılmamaktadır.

Çalışmamızda diğer baktığımız adipokin olan irisin ise, son yıllarda üzerine çalışmalar yapılan ve obezite, diyabet ve metabolik durumlar ile ilişkisi araştırılan yeni bir moleküldür. GDM ’li bireylerin ve sağlıklı kişilerin kanlarındaki irisin seviyeleri arasında literatürde farklı sonuçları elde edilen çalışmalar mevcuttur. Litaratürdeki bu farklı veriler nedeniyle bizde GDM ‘li hastalar ile sağlıklı gebeleri irisin düzeyleri açısından karşılaştırmak istedik.

Enerji metabolizmasında görev alan irisin 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapılı miyokindir (74). Enerji tüketiminde ve termogenezde önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. İrisin bir membran proteini olan FNDC5 '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 yönde etkileri olduğu saptanmıştır (75). Aynı zamanda bu araştırmada irisinin kilo kaybına ve oksijen tüketiminde artışa neden olduğu da gösterilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğı irisin molekülünün spor, egzersiz, miyokard kası üzerindeki etkilerini araştırmak üzerinedir. Yeni yeni yapılan çalışmalarda ise tip2 diyabetes mellitus, GDM üzerindeki etkileri çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmaların çoğu gestasyonel diyabetli kadınlarda irisin değerlerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalardır.

Ural ve ark 45 gestasyonel diyabet ve 41 sağlıklı kontrol hastası üzerine yaptığı çalışmada serum irisin düzeylerinin diyabet grubunda anlamlı olarak (p=0,001) düşük olduğunu görmüşlerdir (76). Bu çalışmada GDM ve kontrol hastaları arasında yaş, VKİ ve kilo alımı arasında fark bulunamamıştır. Sonuç olarak otörler, GDM grubunda kontrol grubuna göre irisin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu kanaatine varmışlardır.

Aynı zamanda Kuzmicki ve ark 130 GDM ‘li ve 140 kontrol grubuna dahil gebe ile yaptığı çalışmada serum irisin konsantrasyonlarının GDM ‘li hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunduğunu saptamıştır (77).

Yüksel ve ark 20 GDM ‘li ve 20 sağlıklı kontrol hastası ile yaptığı çalışmada GDM ‘li hasta grubunda kontrol grubuna nazaran irisin konsantrasyonlarını anlamlı olarak düşük saptamıştır (78). Ancak aynı çalışmada plasental kord kanındaki irisin değerlerinin iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Aydın ve ark. çalışmalarında GDM 'li hastalarda serum irisin düzeylerini anlamlı olarak azalmış bulmuş bu azalmayı insülin direnciyle ilişkilendirmişlerdir (81).

Bizim yaptığımız çalışmada ise GDM ’li hasta grubumuz ile sağlıklı kontrol grubumuz arasında irisin kan seviyelerinin GDM ‘li bireylerde orta düzeyde anlamlı düşük olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızdaki bulgularımız yukarıdaki literatürlerin tümü ile uyumludur.

Ebert ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında 74 GDM 'li ve 74 sağlıklı gebede ortalama irisin seviyelerinin GDM 'li hasta grubunda çalışmamızdan farklı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (79).

Gümüş ve ark. 30 'u GDM 'li 31 'i sağlıklı olmak 61 gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında, GDM 'li grupta serum irisin düzeylerini yine çalışmamızdan farklı olarak yüksek bulmuşlardır (80). Bununla birlikte Gümüş ve ark. önceki yapılan çalışmalarla zıtlık olduğunu belirtmiş ve insülin

direncini yüksek bulmalarına rağmen bu zıtlığın nedenini açıklayamamışlardır.

İrisin molekülünün GDM hastaları için ön görücü bir molekül olup olmadığını araştıran Sancak ve ark. yaptığı prospektif kohort tasarımında 65 GDM ‘li ve 156 sağlıklı kontrol gebe ile yaptığı çalışmada gebelerde birinci trimesterde ve ikinci trimesterde serum kanlarında irisin konsantrasyonları bakılmış; ilk trimesterde GDM grubunda kontrol grubuna göre düzeyler daha düşük bulunurken 2. trimester ölçümlerinde anlamlı fark olmadığı izlenmiştir. Bu sonuca göre çalışma GDM ‘li gebelerde irisin konsantrasyonu artışının sağlıklı gebelere göre daha fazla olduğu yorumu yapılmıştır. Bu durumun GDM 'li hastaların farklı şekilde tedavi protokollerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. GDM 'li hastalarda kan şekeri düzeyine bağlı olarak; insülin tedavisi başta olmak üzere diyet ve egzersiz uygulanmaktadır. İrisin hormonunun egzersiz ile uyarıldığı ve iskelet kaslarından salınımının olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların tedavi şekilleri özellikle de egzersiz düzeyleri bilinmediğinden serum irisin düzeyindeki değişikliklerin farklı saptanmasına tedavi protokollerindeki farklılıkların neden olabileceği düşünülmektedir.

Gümüş ve ark. yaptığı çalışmada, egzersiz yapma sıklığı ile irisin düzeylerini değerlendirmiş, egzersiz yapan grupta irisin düzeyleri, hiç egzersiz yapmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 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. Hayvan çalışmalarında egzersiz uyarısı ile irisin seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda bulunan irisin düzeylerindeki farklılıklarda, egzersizin belirgin bir rol oynadığını ve

çalışmalarda fiziksel aktivite ve egzersizin iyice sorgulanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Stengel ve ark. gebe olmayan obez, anoreksia nervoza ve normal VKİ 'ye sahip 3 grup hasta üzerinde yaptıkları çalışmada obez hasta grubunun anoreksik hasta grubuna göre serum irisin konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek bulundu (82). Bizim çalışmamızda da VKİ ile irisin arasında orta düzeyde anlamlı fark saptadık. VKİ arttıkça irisin seviyelerinin azaldığını saptadık. Bulgularımız Stengel ve ark. bulguları ile uyumludur.

Biz çalışmamızda kan örneklerini ülkemizin gebe takip programı çerçevesinde 24-28 haftalar arasında yaptığımız tarama testi olan OGTT testini yaptığımız aşamada topladık.

Hem chemerinin hem de irisinin gestasyonel diabetes mellitusun tanısını koymada etkili marker oldukları yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ve pozitif saptandıklarında GDM gelişme riskini anlamlı derecede yükselttiğinden ileride yapılacak çalışmalar açısından önem arz ettiklerini düşünmekteyiz.

Chemerin ve irisinin gebeliğin hem erken dönemlerinde hem de postpartum dönemindeki düzeylerinin değerlendirilebileceği ve daha fazla sayıda hastanın olduğu multisentrik çalışmalarla birlikte GDM gelişimini ön görme açısından daha güçlü kanıtlara sahip olunabileceğini düşünmekteyiz. Böylece yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla GDM tanısal performansı için klinik pratikte bu markerların kullanılması açısından kanıt düzeyi yüksek verilere sahip olunabileceğini öngörmekteyiz.

GDM ile irisin ve chemerin arasındaki fizyopatolojik mekanizmalar aydınlatılabildiği takdirde klinik olarak tanı ve tedavi seçeneklerinin de daha net belirlenebilecektir.

VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gebelikte diabet günümüzde insidansı giderek artmakta olan kötü maternal ve fetal sonuçlara yol açabilecek olan metabolik bir durumdur.

Gebeler aynı zamanda diyabetle birlikte hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve obezite risklerinin artması ile de karşı karşıyadır. Sadece annede değil aynı zamanda diyabetli annelerin bebeklerinde yenidoğan dönemi ve ilerleyen yaşlarda metabolik kötü sonuçlar ortaya çıkma ihtimali artmaktadır.

Mevcut duruma baktığımızda gestasyonel diabetes mellitusun patofizyolojisi, öngörülebilirliği, oluşturduğu metabolik olumsuz etkileri, fetus üzerinde oluşturduğu etkileri ile ilgili hala yoğun araştırmalar devam etmektedir. Adipokinlerin gestasyonel diabetes mellitus mekanizmasındaki rolleri ise hala net olarak aydınlatılamamıştır.

GDM 'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında chemerin veya irisin düzeylerine baktığımız çalışmamızda chemerinde anlamlı fark bulamadık fakat irisinde orta düzeyde anlamlı fark saptayabildik. Yine aynı şekilde chemerin ile VKİ arasında bir bağlantı bulamazken, VKİ ile irisin arasında anlamlı bir ilişki saptadık. GDM 'li hasta grubunda irisin düzeyini sağlıklı gebelere göre anlamlı oranda daha düşük saptadık, ayrıca VKİ arttıkça da irisin düzeylerinin azaldığını bulduk.

Bizim çalışmamızda hasta ve sağlıklı grup arasında chemerini anlamlı farklı bulmamamızın nedeni düzeyleri kıyaslarken her iki grupta da hasta sayısının az olmasının bir neden olabileceğini düşünmekteyiz. Gruplardaki hasta ve sağlıklı kişi sayılarını artırmak çalışmamızda anlamlı bir sonuç elde etmemizde bize yardımcı olabilirdi. Fakat literatüre baktığımızda çalışmaların çoğu bizim bulgularımızı desteklediğinden hasta sayılarını her iki

grupta da hasta sayıları artırılsa da chemerin molekülünün GDM ‘yi öngörmede kullanılması için yeterli bir bulgu saptanamayabileceği de akılda bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamız irisinin GDM ‘yi öngörmede bir marker olarak kullanılabileceğini desteklemesine rağmen, chemerin ve irisin hormonunun gestasyonel diyabeti öngörmede kriter olarak kullanılması için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

VII.EKLER

EK1.

ÇALIŞMANIN ADI: (Halkın anlayabileceği şekilde ifade edilmelidir)

24-28.Gebelik Haftaları Arasında Gebelik Şekeri Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda serum Chemerin ve İrisin düzeylerinin karşılaştırılması

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

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Çalışmamızda 24-28.haftadaki 75 gram OGTT testi yapılan anneden alınan 2 cc'lik kan örneğinde belirli işlemlerden geçirildikten sonra chemerin ve irisin adipokinlerine bakılacaktır.Amaç OGTT testinde Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı alan kişilerde chemerin ve irisinin daha fazla olduğunu belirlemek, erken tanı koyabilmek, maternal ve fetal komplikasyonların önüne geçebilmektedir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmelidir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmalıdır.)

24-28.haftalar arasında Gebe Polikliniği'ne başvuran gebelerden rutin alına tetkikler esnasında 2 ml (1 çay kaşığı) kan alınacaktır. Kan örneği alınacağı sırada diğer rutin tetkiklerde alınacağı için gebeye ekstra bir girişim işlemi olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Chemerin ve irisin molekülünün Gestasyonel Diyabetes Mellitus üzerine etkisinin bulunup bulunmadığı, mekanizmaları aydınlatılıp, oluşabilecek fetal ve maternal komplikasyonları önleme üzerine etkisi araştırılacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Bu işlemin size veya bebeğinize bir zarar vermesi söz konusu değildir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Size ait kişisel bilgiler çalışma veya yayın aşamasında kullanılmayacak olup, yaşınız ve tıbbi bilgileriniz, kesinlikle isim veya kimlik bilgileriniz paylaşılmaksızın çalışma içinde yer alacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Dr. Dilara KİRMİÇ
2. Prof. Dr. Semra Oruç KOLTAN

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

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

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

Tanık[1] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı[2] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

1: *Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi*

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

EK2.

HASTA BİLGİ FORMU

- ADI- SOYADI:
- YAŞI:
- GEBELİK ÖYKÜSÜ:
- KİLO:
- BOY:
- VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:
- KRONİK HASTALIKLAR:
- BİR ÖNCEKİ GEBELİKTE DİYABET ÖYKÜSÜ VAR MI?
- AİLEDE DİYABET ÖYKÜSÜ VAR MI?
- DİYET /İLAÇ:
- MAKROZOMİ VAR MI?

- POLİHİDROAMNİOZ VAR MI?

- ANOMALİ TARAMASI YAPTIRDINIZ MI?

- YAPTIRDIYSANIZ ANOMALİ VAR MIYDI?

VIII.KAYNAKLAR

1. Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları; URAL A., 2016; 6(2): 120-127

2. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı; ÇAKIR E., Selçuk Tıp Derg 2014;30(1): 39-41

3. Obezite Epidemiyolojisi ve Korunma; ERTEM M., Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 5 Sayı: 5 Mayıs 2017

4. Diyabetik Anne Bebeklerinin Yenidoğan Dönemi Sorunları; ANUK İNCE D., Journal of Contemporary Medicine 2014;4(3): 115-120

5. Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes; RUSTAMOVA N., Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 7 Sayı: 3 Nisan 2019

6. Güncel bir adipokin: chemerin; ÇELİK M., Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 20: 98-104 /Nisan /2019

7. Obesity, Type 2 Diabetes and Nutrition; KARSLIOĞLU H., Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 7 Sayı: 3 Nisan 2019

8. İrisin ve Metabolik Etkileri; Turkiye Klinikleri J Endocrin. 2016;11(1):15-21 /doi: 10.5336/endocrin.2016-49995

9. Diyabet ve sosyo-kültürel yaklaşım; BAKAN G.; KESİT AKADEMİ DERGİSİ Yıl: 3, Sayı: 12, Aralık 2017, s. 180-195

10. Role and Benef its of Insulin Analogues in the Treatment of Diabetes Mellitus ; ÇAKIR B. , Ankara Medical Journal 2012; 12(1):22-31

11. Treatment Of Laboratory Animals Diseases; BİLGİLİ A., Etlik Vet. Mikrob. Derg. 2002.13 (I)

12. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi,2019

13. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi; SAVAŞ H., Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg 2017:24(3):116-125 DOI:10.17343/sdutfd.264358

14. ORTHODONTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS; USLU AKÇAM Ö., Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. USLU AKÇAM J Dent Fac Atatürk Uni Cilt:28, Sayı: 3, Yıl: 2018, Sayfa: 415-420
15. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30 (Suppl.2): S251-60
16. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, ISBN 978-605-4011-16-2
17. Glikozile hemoglobin(hba1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması; KURT İ., Gülhane Tıp Dergisi 45 (4): 387-395 (2003)
18. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi,2019
19.Türk kardiyoloji derneği koroner arter hastalıkları riski ve değerlendirmesi kılavuzu
20. Physiopathological Treatment Approach and the Place of Pioglitazone in Type 2 Diabetes; ŞENYİĞİT A., KANAT M., Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, Eylül 2017; Cilt 22, Sayı 3
21. Current Pharmacological Treatment Algorithm in Type 2 Diabetes; KORKMAZ Ö., Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 5 Sayı: 4 Nisan 2017
22. Beslenmenin Önemi ve Temel Besin Öğeleri; ÜNSAL A., Dergi park
23. Diabetes Mellitus ve Gebelik; MİNHANLI V., MİHANLI M., Okmeydanı Tıp Dergisi 31(Ek sayı):17-22, 2015: doi:10.5222/otd.2015.01
24. Gestasyonel Diabetes Mellitus; ÖZTÜRK F. ALTUNTAŞ Y., Şişli Etfal Hastanesi T›p Bülteni, Cilt: 49, Say›: 1, 2015 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 49, Number 1, 2015
25. Perinatoloji uzmanları derneği; gebelik ve diyabet kılavuzu 2019
26. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. Diabetes Metab 2010; 36:617-27.

27. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_ Pregnancy/en/index.htlm

28. The newborn period problems of the infants born to diabetic mothers; İNCE D., TAKÇI Ş., Journal of Contemporary Medicine 2014;4(3): 115-120 Ince et al. DOI: 10.16899/ctd.27049

29. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite; KARAAYIR N., ATALAY C., JOPP Derg 3(3):139-146, 2011

30. PERINATAL AND NEONATAL MORTALITY; ÇETİNKAYA A., URAŞ N., The Journal of Gynecology- Obstetrics and Neonatology 10 (40) 1660-1664 2013

31. Aygar H, Metintaş S. Bir Kalkınma Göstergesi Olarak Anne Ölümleri. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2018;3(3):63-70.

32. Diabetic Retinopathy and Etiopathogenesis; İNAN S., Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 2014;15(2):207-17

33. Journal of Human Rhythm 2018;4(1):1-8 YUVACI ve Ark. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Tanısı ve Yönetimi

34. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022 © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - 2022

35. Kardiyovasküler Hastalıklarda Sağlıklı Beslenme Önerileri; GÜLER M. Ve ark, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2021;18(2):342-348. DOI: 10.35440/hutfd.947849

36. AEROBiK VE ANAEROBiK EGZERSiZ SONRASı iNsüliN VE KAN GliKOZ DEGERlERiNiN İNCELENMESi; AYDIN C. Ve ark; Spor Bilimleri Dergisi Hacettepe, of Sport Sciences 2000, 11 (1-2-3-4), 47 – 55

37. Toplumda Prediyabet Riski ve Tanılama Yöntemleri: Güncel Ölçüm Araçlarına İlişkin Derleme; TOPUZ İ.; Kafkas J Med Sci YYYY, V(N):214–224 doi: 10.5505/kjms.2021.11298

38. Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tedavisi; ÇELİK Ö. RUSTAMOVA N.; Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 7 Sayı: 3 Nisan 2019
39. Gebelik Döneminde Uygulanan Kanıta Dayalı Yaklaşımların Güncel Rehberler Doğrultusunda İncelenmesi; SEZGİN D. KARTAL Y.; Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Ankara Health Sciences) 10(1), 92-107 [2021]
40. Doğum Sırasında Omuz Distosisi İçin Risk Faktörleri ve Perinatal Sonuçları; ANĞIN A. Ve ark; Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 48, Say›: 2, 2014 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 48, Number 2, 2014
41. KADIN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI: KANITA DAYALI UYGULAMALAR; ÇELİK C. Ve ark; YOBU Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi Yıl:2022 Cilt:3 Sayı:3:366-377
42. Sezaryen doğum oranlarında “kıymetli bebek” etkisi; HALİMOĞLU B. ÇALIK K.; Cukurova Med J 2020;45(4):1543-1554 ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DOI: 10.17826/cumj.738328
43. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Önlenmesi ve Yönetiminde Tıbbi Beslenme Tedavisinin Önemi; SAĞUN E.; 2022 cilt volume 31 sayı issue 6
44. Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tedavisi; YALIN S.; Klinik Tıp Bilimleri Dergisi Cilt: 5 Sayı: 4 Nisan 2017
45. GÜNCEL BİR ADİPOKİN: CHEMERİN; ÇELİK M. SÖĞÜT M.; Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 20: 98-104 /Nisan /2019
46. Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları; TURANLIGÜL C. UYANIKGİL Y.; ARŞİV 2010; 19: 180
47. Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri; MERMER M. TEK N.; Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / Cilt 8 Sayı 3 / 2017
48. Some metabolic effects of chemerin and relationship with obesity; ÖZGÜR M. UÇAR A.; Current Perspectives on Health Sciences, 2021;2(1): 07-13.
49. Chemerinin Sağlık Üzerine Etkisi; ZENGİN F. KARABUDAK E.; Selcuk Med J 2021;37(1): 83-89; DOI: 10.30733/std.2020.01466

50. Yeni Adipositokinlerin Vasküler Kontraktilite ve İnflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri; BAYRAM Z. ÖZDEM S.; Akd Tıp D / Akd Med J / 2017; 2: 65-69

51. Diyabet Oluşturulan Ratlarda Serum Apelin ve Chemerin Düzeyleri; UFAT H. Ve ark; Fırat üniversitesi sağlık bilimleri dergisi 2016, Cilt 30, Sayı 3, Sayfa(lar) 233-237

52. Metabolik Sendromla İlişkili Enflamasyon Belirteçleri; TORUNOĞLU E. YARIM G.; Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi, East Black Sea Journal of Health Sciences Cilt 1, Sayı 2, 2022

53. Metabolik Sendrom, Tip 2 Diyabetes Mellitus ve SaĞLIKLI Bireylerin Sosyodemografik, Antropometrikve Biyokimyasal ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI; Demir D ve ark, Konuralp T˝p Dergisi 2010;2(1):12-19

54. Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin; ASLAN N. YARDIMCI H.; GÜSBD 2017; 6(3): 176-183

55. İrisin Hormonu; SARIOĞLU B.; Sağlık ve Toplum 2021;31 (3) 59-66

56. Irisin in metabolic diseases; POLYZS ve ark.; ENDOCRİNE 2018 Feb;59(2):260-274. doi: 10.1007/s12020-017-1476-1. Epub 2017 Nov 23.

57. Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., … De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. Nature Medicine. doi:10.1038/s41591-018-0275-4

58. A Bibliometric Analysis of the Literature on Irisin from 2012-2021; LİU ve ark.; Int J Environ Res Public Health ,2022 May 18;19(10):6153; doi: 10.3390/ijerph19106153.

59. İrisin ve Metabolik Hastalıklar İlişkisinin Yaşam Döngüsünde İncelenmesi Investigation of the Relationship of Irisin and Metabolic Diseases in Life Cycle ; YILMAZ S. MUTLU H. ; J Health Pro Res 2022; 4(3): 164-173.

60. Investigation of the Level of Serum Irisin in Patients With Gestational Diabetes Mellitus; KAHRAMAN G. Ve ark.; Kafkas J Med Sci 2021; 11(3):360–364 doi: 10.5505/kjms.2021.97947

61. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, Colaianni G, Celi M, Piacente L et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. Diabetes Research and Clinical practice 2018; 141: 10-17. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.046

62. Al-Ghazali MJ, Ali HA, Al-Rufaie, MM. Serum irisin levels as a potential marker for diagnosis of gestational diabetes mellitus. Acta bio-medica: AteneiParmensis 2020; 91(1): 56–63. https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.7675.

63. Osella AR, Colaianni G, Correale M, Pesole PL, Bruno I, Buongiorno C et al. Irisin serum levels in metabolic syndrome patients treated with three different diets: a post-hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. Nutrients 2018; 10(7): 844.

64. İnsan ve Hayvanlarda Diabetes Mellitus; TOPSAKAL Ş. ÖZMEN Ö.; MAE Vet Fak Derg, 2016, 1 (1)

65. The newborn period problems of the infants born to diabetic mothers; İNCE ve ark.; Çağdaş Tıp Dergisi 2014;4(3): 115-120

66. Gestasyonel Diabetes Mellitus; ÖZTÜRK F. ALTUNTAŞ Y.; Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):1-10

67. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezinde Desnutrin'in Rolü Var mı?, ATLI ve ark. ; Van Tıp Dergisi: 22(3): 144-148, 2015

68. Gestasyonel Diyabette Genetik ve Epigenetik Değişimler; ÇELİK S. YAMAK A.; DOI: 10.25048/tjdo.2018.23

69. GÜNCEL BİR ADİPOKİN: CHEMERİN; ÇELİK M. SÖĞÜT M.; Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 20: 98-104 /Nisan /2019

70. Chemerinin Sağlık Üzerine Etkisi; ZENGİN F. KARABUDAK E.; Selcuk Med J 2021;37(1): 83-89; DOI: 10.30733/std.2020.01466

71. Li, J., Lu, Y., Li, N., Li, P., Wang, Z., Ting, W., … Wu, W. (2020). Chemerin: A Potential Regulator of Inflammation and Metabolism for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Rehabilitation. BioMed Research International, 2020, 1–20. doi:10.1155/2020/4574509

72. Loss of Chemerin in Rhabdomyosarcoma Cells Polarizes Adjacent Monocytes to an Immunosuppressive Phenotype; SUN ve ark.; Biomedicines 2022, 10(10), 2610; https://doi.org/10.3390/biomedicines10102610
73. Chemerin as Potential Biomarker in Pediatric Diseases: A PRISMA-Compliant Study; Francis vd., 2020; Biomedicines 2022, 10(3), 591; https://doi.org/10.3390/biomedicines10030591
74. İrisin ve Egzersiz; ARIKAN Ş. AKIN G.; Volume 2, Issue 2, 106- 114, 15.10.2019
75. Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri; MERMER M. TEK N.; Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / Cilt 8 Sayı 3 / 2017
76. Yeni Tanı Almış Metformin Kullanan Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum İrisin Seviyelerinin İncelenmesi; ŞAHİN E. ALTAY D.; Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2018) 45 (1): 43 – 49
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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
81. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations inbreast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. Peptides 2013; 47: 66–70.
82. 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 ofobesity- Correlation with body mass index. Peptides 2013; 39: 125-130.