

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GEBELİKTE DİABETES MELLİTUSA BAĞLI
ATEROSKLEROZ EĞİLİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevgi GÜLEÇ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe KAFKASLI**

MALATYA - 2010

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GEBELİKTE DİABETES MELLİTUSA BAĞLI
ATEROSKLEROZ EĞİLİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevgi GÜLEÇ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe KAFKASLI**

Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2008/23 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA - 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
GRAFİKLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	30
İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	47
SONUÇ VE ÖNERİLER	54
ÖZET	58
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63

TABLULAR DİZİNİ

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo 1: Diyabetik Gebelerde White Sınıflaması.....	4
Tablo 2: 100 gr OGTT için Carpenter ve Couston tarafından ve Ulusal Diyabet Veri grubu tarafından tanımlanan eşik değerler	8
Tablo 3: Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması.....	29
Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastaların Gruplara Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	37
Tablo 5: Grupların HbA1c, CRP, CAIMK Açısından Değerlendirilmesi.....	39
Tablo6: Grupların LDL, HDL, VLDL, Kolesterol, TG ve Fibrinojen Değerlerinin Dağılımı.....	40
Tablo7: ADMA Değerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	41
Tablo 8: Tüm Grupların Ortalama 50 Gr GTT Sonuçlarının Dağılımı	42
Tablo 9: 50 gr GTT Sonucu >140 Olan Hastalara Yapılan 100 Gr OGTT Sonuçları Ortalamaları.....	43
Tablo 10: 50 Gr GTT Sonucu>140 Olan Hastaların Ortalama Kan Şeker Değeri Sonuçları.....	44
Tablo 11: Tüm Gruplarda Ailede Diabet Öyküsünün Sorgulanması.....	45
Tablo 12: Tüm Gruplarda Makrozomik Bebek Öyküsü Varlığının Sorgusu.....	45
Tablo 13: Grupların Tedavi Şekillerinin Değerlendirmesi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1: Endojen Anti-Aterojenik Molekül Olarak NO'in Görevleri.....	19
Şekil 2: ADMA Sentezi ve NO Sentezi İnhibisyonu	21
Şekil 3: Hayvan Modellerinde ADMA Düzeyleri İle İnternal Karotid Arter İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişki.....	23
Şekil 4: İnternal Karotid Arter İntima Media Kalınlığının Ölçümünün Şematik Görüntüsü.....	27
Şekil 5: Normal ve İntima Media Kalınlığı Artmış İnternal Karotid Arter	27
Şekil 6: Uzak Duvar İnternal Karotid Arter İntima-Media Kalınlık Ölçümü.....	28

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>SAYFA NO</u>
Grafik I: Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı	38
Grafik II: HbA1c ve CRP Sonuçları	39
Grafik III: Ölçülen İnternal Karotid Arter İntima Media Kalınlığı Sonuçları	40
Grafik IV: ADMA Değerinin Gruplara Göre Dağılımı	41
Grafik V: Tüm Grupların Ortalama 50 Gr GTT Sonuçlarının Dağılımının Grafik Olarak Gösterimi	42
Grafik VI: 50 Gr GTT Sonucu >140 Olan Hastalara Yapılan 100 Gr OGTT Sonuçları Ortalamalarının Grafik Olarak Gösterimi	43
Grafik VII: 50 Gr GTT Sonucu >140 Olan Hastaların Ortalama Kan Şeker Değeri Sonuçlarının Grafik Olarak Gösterimi	44
Grafik VIII: Grupların Tedavi Şekillerinin Grafikselsel Değerlendirmesi	46

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Ana Bilim Dalı
AC	Abdominal Cover
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADMA	Asimetrik Dimetil Arginin
AFI	Amniotic Fluid Index
AGCT	Anormal Glukoz Challenge Test
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
BMI	Body Mass Index
BPD	Biparietal Diameter
CAIMK	Karotid Arter Intima Media Kalınlığı
CEMACH	Confidential Enquiry in Maternal and Child Health
CRP	C-Reaktif Protein
DDAH	Dimetil arginin Dimetil Amino Hidrolaz
DM	Diabetes Mellitus
FL	Femur Length
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GTT	Glukoz Tolerans Testi
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HDL	High Density Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IMK	İntima Media Kalınlığı
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği

LDL	Low Density Lipoprotein
LSD	Least Significant Difference
Max	Maksimum
Min	Minimum
NDDG	National Diabetic Data Group – Ulusal Diyabet Veri Grubu
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SD	Standart Deviasyon
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OKŞ	Ortalama Kan Şekeri
TFA	Tahmini Fetal Ağırlık
TG	Trigliserid
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM); ilk kez gebelikte ortaya çıkan farklı derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Tüm gebe kadınların %95-97'sinde normal glukoz toleransı saptanırken, gebelerin yaklaşık %3-5 'inde gebelik diabeti gelişimi gözlenmektedir (1).

Gebelikte insüline karşı doku düzeyinde direnç artmıştır. Bir diğer anlamda gebelikte insülin salgısı artar. Normal gebelerde insüline karşı doku direnci karşısında, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin miktarı artar. Gebeliğin bu diabetojenik etkisi karşısında normal insülin salgılama yeteneği olan gebelerde gebelik diabeti oluşmaz. Eğer bu kompensasyon mekanizma ve

kapasitesinde bir azalma söz konusu olursa; gebelik diabeti ya da farklı derecelerde karbonhidrat intoleransı ortaya çıkar (2).

Gebeliğin diabetojenik etkisinin oluşmasında plasenta tarafından salgılanan hormon ve faktörlerin önemli etkisi vardır (3).

Gebelik diabeti ve gebelik öncesi diabet, insülin direncinden kaynaklanan aterosklerotik bir hastalıktır ve temelde eşlik eden neden endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonunun, aterosklerozun ve aterosklerozun geç komplikasyonlarının erken belirteci olduğu düşünülmektedir. Artmış Asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeyinin, endotelial disfonksiyon gözlenen gebelik diabeti ve gebelik öncesi diabet olan hastalarda patogeneizde önemli rol oynadığı ve internal karotid arter intima media kalınlığında artışın ise endotelial disfonksiyonun erken morfolojik ve fonksiyonel belirteci olduğu saptanmıştır (4).

Bu çalışmada amaç aterosklerotik bir süreç olan diabetin farklı tiplerinde erken endotelial disfonksiyon göstergelerinden olan serum ADMA düzeyi ve internal karotid arter intima media kalınlığını değerlendirerek erken dönemde aterosklerozun saptanmasını sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus, kan glukoz düzeyindeki artış ile sonuçlanan direkt veya dolaylı insülin yetersizliği ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur. Glukoz intoleransı bu metabolik bozukluğun genel sonucudur. Diabet, ketoasidozu önlemek üzere hastanın eksojen insüline ihtiyaç duyup duymamasına göre Tip 1(insüline bağımlı) ve Tip 2(insüline bağımlı olmayan) olarak sınıflanır (5).

Diyabet, gebeliğin en sık rastlanan tıbbi komplikasyonudur. Diyabet açısından gebeler, gebelikten önce diabeti olduğu bilinenler (aşikar) ve gebelik sırasında tanı alanlar (gestasyonel diabet) olarak sınıflandırılır. Diabetle

komplike olmuş tüm gebeliklerin %90'ının gestasyonel diabete bağlı olduğu tahmin edilmektedir (6).

Tablo 1: Diyabetik Gebelerde White Sınıflaması

SINIF	DİYABET BAŞLANGIÇ YAŞI (Y)	SÜRE (Y)	VASKÜLER HASTALIK	İNSÜLİN İHTİYACI
Gestasyonel diyabet				
A1	Herhangi	Herhangi	0	0
A2	Herhangi	Herhangi	0	+
Pregestasyonel diyabet				
B	>20	<10	0	+
C	10-19 veya	10-19	0	+
D	<10 veya	>20	+	+
F	Herhangi	Herhangi	+	+
R	Herhangi	Herhangi	+	+
T	Herhangi	Herhangi	+	+
H	Herhangi	Herhangi	+	+

Gebelik öncesi diyabet sınıflaması Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) tarafından düzenlenen White sınıflamasına göre yapılmaktadır (Tablo 1). White sınıflandırma sisteminde göz önüne alınan başlıca kriterler maternal metabolik kontrol şekli, diyabet tanısı konan yaş ve maternal vaskülopati varlığıdır(7).

A1 diyabetes mellitus, diyet ile açlık ve 2. saat tokluk kan glukoz düzeyleri fizyolojik sınırlarda tutulabilen gebelik diyabetidir.

A2 diyete rağmen tekrarlayan açlık ve tokluk yüksek kan glukoz düzeyleri olan ve insülin veya oral antidiyabetik tedavisi gerektiren gebelik diyabeti

olanlardır. Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği ile Amerikan Diyabet Birliği'nin desteklediği 2. ve 3. Uluslararası Gebelik Diyabeti alıştayı'nda, gebelik diyabetinin Sınıf A yerine, ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanısı ilk kez mevcut gebelikte konan farklı şiddette karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanması önerilmiştir (1). Bu tanım tedavide sadece diyet ya da insülin kullanımı ve diyabetin gebelik sonrasında devam edip etmediğini göz önüne almaz. Önceden var olan fark edilmemiş veya gebelikte başlayan glukoz intoleransını ayırt etmez. Gebelik diyabeti tedavide diyet veya diyet+insülin tedavisini ayırmada başarısızdır. Bu ayırım önemlidir, çünkü normal açlık glukozu perinatal mortalite oranını önemli ölçüde azaltır. İnsülin ihtiyacı olan GDM (gestasyonel diyabetes mellitus) 'lu gebeler, diyabeti sadece diyet ile kontrol edilenlere kıyasla daha kötü perinatal gelişim riskine sahiptir. İnsülin tedavisi gereken gebelik öncesi diyabeti olan hastalar; B, C, D, R, F ve T harfleri ile sınıflanır.

B sınıfındaki hastalar 20 yaşından sonra diyabet tanısı konanlardır. Bu hastalarda diyabet 10 yıldan kısa süreli bulunmaktadır ve vasküler komplikasyon yoktur. Oral antidiyabetikler ile tedavi görenler bu sınıfın alt grubunu oluşturur.

C sınıfındaki hastalarda diyabet 10-19 yaşında ortaya çıkmıştır ve hastalık 10-19 yıldır devam etmektedir, vasküler komplikasyon yoktur.

D sınıfındaki hastalarda hastalık 10 yaşından önce ortaya çıkmıştır veya hastalık 20 yıldan fazla süredir mevcuttur veya benign retinopati vardır. Benign retinopati mikroanevrizmalar, eksudalar ve venöz dilatasyonu içerir (8).

F sınıfı renal hastalığı olan gebe kadınların % 5-10 'unu tanımlar. Bu grup gebeliğin ilk 20 haftasında azalmış kreatin klirensi ve / veya 24 saatte en az 400 mg proteinürisi olan hastaları içerir. Bu kadınlarda 20. gebelik haftasından önce mevcut olan iki faktör perinatal sonuçları (örn: preterm doğum, düşük doğum ağırlığı veya preeklampsi) öngörür. Bu faktörler;

1. Proteinüri 3.0 g/ 24 saat üzerinde
2. Serum kreatinin 1.5 mg/ dl üzerinde

Sınıf R neovaskülarizasyon veya yeni retinal damarların büyümesi ile karakterize proliferatif retinopatili hastaları içerir. Bu damarlar skar ve vitreous

kanaması ve görme kaybı ile sonuçlanan retina dekolmanına neden olur. Nefropatide olduğu gibi, retinal hastalıkların prevalansı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Yirmi yılda, diyabetik hastaların % 80'i retinopatinin bir tipine sahip olur. Çok iyi glisemik kontrol, retinopatiyi önler ve ilerlemesini yavaşlatabilir (8).

İskemik miyokardiyal hastalık ile birlikte olan diyabet H sınıfı olarak tanımlanır. Koroner arter hastalığı olan küçük bir grup kadının gebelikte mortalite riskinin arttığı düşünülmektedir (9). Uzun süreli diyabeti olan kadınlarda iskemik kalp hastalığından şüphe edilmelidir. Bu hastalarda anjinal semptomlar minimal olduğu için, enfarktüs konjestif kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir (10).

GDM gebeliklerin yaklaşık %6 'sında görülürken, bu oran testin yapıldığı populasyon ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişmektedir (11, 12, 13).

Gestasyonel Diabetes Mellitus'da Risk Faktörlerinin Belirlenmesi Ve Tarama Testleri

1998 yılında yapılan Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diabet Toplantısında GDM için düşük, orta ve yüksek riskli gruplar belirlenmiştir ve bu gruplara göre tarama testlerinin ne zaman yapılması gerektiğine karar verilmiştir (14);

Yüksek Riskli Grup: İlk antepartum vizitte değerlendirme yapılması önerilir. Eğer normal bir değer elde edilirse 24-28. haftalar arası test tekrar edilmelidir.

- Gebelik öncesinde ideal vücut ağırlığının %10 daha fazlası olanlar,
- Ailede özellikle 1. derece yakınlarında diyabet öyküsü olanlar,
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olanlar,
- Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olanlar,
- İri bebek olarak doğan anneler,
- Önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmuş olanlar,
- Önceki gebeliklerinde makrozomik bebek doğurma öyküsü olanlar (4000 gr ve üzeri),

- Polikistik over sendromu tanısı almış olanlar,
- Gebelikte hipertansiyon öyküsü olanlar,
- Çoğul gebeliği olanlar,
- Glukozüri varlığı olanlar (250 mg/dl üzerindeki değerler).

Orta Riskli Grup: Düşük ya da yüksek riskli gruba dâhil olmayan gebeleri kapsamaktadır. Bu gruba dâhil olan hastalarda tarama testleri 24-28. haftalarda uygulanmalıdır.

Düşük Riskli Grup: Bu grupta tarama testlerine gerek duyulmamaktadır.

- 25 yaşından küçük olanlar,
- Düşük riskli etnik gruba dahil olanlar,
- Ailede diyabet öyküsü olmayanları,
- Gebelik öncesi kilonun ve gebelikte alınan kilonun normal sınırlarda olması,
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmaması,
- Perinatal kayıp öyküsünün olmaması,
- Malforme çocuk doğurma öyküsü olmaması,
- Kötü obstetrik öykü yokluğu,
- Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (Body mass index, BMI) 25 kg/m² altında olması.

Sonuç olarak bir çok kadın GDM için 24-28. gebelik haftalarında taranabilirken, morbid obez, ailede diyabet veya önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olanlar, ölü makrozomik doğum, 4500 gr üzerinde infant doğum öyküsü olan riskli kadınlarda taramanın daha erken gebelik haftalarında yapılması önerilir. Eğer ilk tarama negatif ise test 24-28. haftalarda tekrarlanmalıdır.

Bu değerlendirme bir veya iki basamaklı testler ile yapılabilir. İki basamaklı testte 50 gr glukoz yükleme testinin ardından eğer sonuçlar daha önce belirlenen plazma glukoz konsantrasyonunu aşılıyorsa tanıyı doğrulamak için 100 gr glukoz tolerans testi yapılır (15). Tek basamaklı yaklaşımda, tanısal 75 gr glukoz tolerans testi uygulanır. İki basamaklı yöntem kullanıldığında, son

yemeğin zamanı veya günün hangi saati olduğuna bakılmaksızın yapılan 50 gr 'lık glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukozu ölçülür. Plazma glukoz değerinin 140 mg/dl veya üzerinde olması, gestasyonel diabetli kadınların %80'ini tanımlayacaktır. 130 mg/dl ve üzeri bir değerin kullanılması bu sonucu %90 'ın üzerine çıkaracaktır, ancak 140 mg/dl eşiği kullanıldığında %14-18 olan yalancı pozitiflik oranı %25'e çıkacaktır (16). Glukoz yükleme testinde farklı eşik değerler alınmaktadır. Şöyle ki; 140 mg/dl, 135 mg/dl ve 130 mg/dl. eşik değer düştükçe GDM tanı oranı artacak, ancak beraberinde yalancı pozitiflik oranı da yükselecektir. 100 gr oral glukoz tolerans testinin yapılabilmesi için ise bazı özel koşullar gereklidir. Bu koşullar sağlandıktan sonra önce açlık olarak 0. saat plazma glukoz düzeyine bakılır. Daha sonra 100 gr glukoz oral alımı sonrasında 1. saat, 2. saat ve 3. saat plazma glukoz düzeylerine bakılır. GDM tanısı için eşik değerleri aşan en az iki değer saptanması gereklidir. 100 gr, 3 saatlik glukoz tolerans testi için gerekli koşullar;

- 8-14 saat açlık olmalı,
- En az 3 gün öncesinden kısıtlanmış karbonhidrat diyeti (>150 gr/gün) alınmış olmalı,
- Sınırlanmamış fizik aktivite olmalıdır.

Eşik değerler 1979 yılında Ulusal Diabet Veri Grubu (NDDG) tarafından belirlenmiştir (17). Son olarak 1998 yılında 4. Uluslararası GDM toplantısında Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınmasına karar verilmiştir (18,19) (Tablo 2). Bu değerler NDDG'nin değerlerinden 5-10 mg/dl daha düşüktür (20);

Tablo 2: 100 Gr OGTT İçin Carpenter Ve Coustan Tarafından Ve Ulusal Diyabet Veri Grubu Tarafından Tanımlanan Eşik Değerler

100gr OGTT	Carpenter ve Couston (mg/dl)	NDDG (mg/dl)
Açlık	95	105
1.Saat	180	190
2.Saat	155	165
3.Saat	140	145

Diabetle Komplike Gebeliğin Perinatal Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkileri

Fetal Ölüm :

Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde gözlenen bir durumdur. 'Açıklanamayan' denmesinin nedeni plasental yetmezlik, ablasyo, fetal büyüme kısıtlılığı veya oligohidramnios gibi faktörlerin olmamasıdır. Bu infantlar tipik olarak yaşlarına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür (21). Diyabetik gebelerde ölü doğum oranında artış nedeni bilinmemektedir. Ekstramedüller hematopoez ölü doğan diyabetik anne bebeklerinde sık görüldüğü için, kronik intrauterin hipoksi intrauterin ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. Tip1 diyabetik gebelerin fetal umbilikal kord kan örneğinde yapılan çalışmalar 'rölatif fetal eritremi ve laktik asidemi' varlığını göstermiştir (22). Bu bulgular oksijen ve fetal metabolitlerin transportunda hiperglisemiye bağlı olarak meydana gelen kronik aberasyonların bu açıklanamayan fetal ölümlere karşılık gelebileceğine dair uzun süredir dile getirilen hipoteze olan güveni artırmaktadır (21).

Ayrıca diyabetik vaskülopati saptanan gebelerde azalmış uterin kan dolaşımının intrauterin büyüme kısıtlılığına yol açtığı düşünülmektedir. Artan intrauterin ölümlerle sıklıkla birlikte görülen ketoasidoz ve preeklampsi uterin kan akımını daha da azaltabilir. Diyabetik ketoasidozda dehidratasyonun neden olduğu hipovolemi ve hipotansiyon, intervillöz alanda akımı azaltabilir. Fetal karbonhidrat mekanizmasındaki değişiklikler de intrauterin asfiksiye neden olabilir. Hiperinsülinemi ile fetal hipoksi arasındaki bağlantıyı gösteren oldukça fazla bulgu vardır (23,24).

Diyabetik anne fetuslarında oluşan hiperinsülinemi, hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi ve maternal vaskülopati gibi plasental kan akımını ve fetal oksijenizasyonunu azaltabilen durumlarda fetal metabolizma hızını ve oksijen ihtiyacını arttırmış görülmektedir.

Plasental yetmezliğe bağlı açıklanabilen ölü doğumlar aşikar diyabeti olan kadınlarda artan sıklıkta ve genellikle ciddi preeklampsi ile birlikte

görülmektedir. Bu durum ileri derecede diyabetik ve vasküler komplikasyonu olan olan kadınlarda artmıştır.

Konjenital Malformasyonlar :

Tip 1 ve Tip2 diyabetes mellitusla komplike gebeliklerde, intrauterin ölümlerde azalma ve hyalen membran hastalığına bağlı neonatal mortalitede belirgin düşüş ile birlikte, makrozomi ve konjenital malformasyonlar perinatal kayıpların en önemli nedeni haline gelmiştir (25).

Gebelik öncesi diyabetes mellitus ile komplike gebeliklerde fetal konjenital malformasyonlar nedeni ile yenidoğan ölümleri, ölü doğumlardan daha fazladır. Çalışmaların çoğu, Tip1 ve Tip 2 diyabetik annelerin infantlarında 2-6 kez fazla major malformasyon bildirmişlerdir (26).

Genelde, tüm dünya çapında yapılan çalışmalarda diyabetik annelerin çocuklarında major malformasyon oranı %5-10 arasındadır. Diyabetik anne bebeklerinde malformasyona neden olan etki birçok organ sistemini tutmaktadır ve 7. gebelik haftasından önce ortaya çıkmalıdır (27).

Merkezi sinir sistemi anomalileri, özellikle anensefali, açık spina bifida ve holoprozensefali 10 misli artar. Kalp anomalileri, özellikle ventriküler septal defekt ve büyük arter transpozisyonu gibi kompleks lezyonlar 5 misli artar. Diyabetik annelerin bebeklerinde 200-400 misli fazla görülen sakral agenezi veya kaudal displazi diyabetik embriyopatiye özgü konjenital defekt olarak düşünülmektedir.

Pek çok araştırmacı embriyogenez sırasında diyabet ve/veya hipergliseminin başlattığı fetal malformasyonlardaki moleküler mekanizmaları açıklamak için hayvan deneyleri yürütmektedir. Hipergliseminin embriyotoksik olan oksidatif serbest radikal molekülleri indüklediği ve antioksidanların bu süreci durdurduğu ileri sürülmektedir (21). Sivan ve arkadaşları, Wizmitzer ve arkadaşları diyabetik gebe sıçanlara vitamin E ve lipoik asit verilmesinin fetal malformasyonları önlediğini tespit etmişlerdir (28, 29). Bozulmuş glisemik kontrol ve birlikte olan maternal metabolizma düzensizlikleri anormal embriyogeneze neden olmaktadır (27).

Maternal diyabette değişmiş olan oksidatif metabolizma, teratojenik etkili serbest oksijen radikallerinin artışına yol açar. Süperoksit dismutaz gibi oksijen

radikal karşılayıcı enzimlerin sıçan embriyo kültürlerine ilavesi, embriyoları büyüme kısıtlılığı ve malformasyon artışına karşı korumuştur (30). Artan serbest oksijen radikallerinin embriyonik prostoglandin biyosentezine direkt etki ettikleri ileri sürülmektedir. Serbest oksijen radikallerindeki artış lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Ortaya çıkan peroksidazlar tromboksan biyosentezini artırıp, prostosiklin üretimini baskılayarak, embriyonik gelişmeye etkili dengesizliği uyarmaktadır (31). Alternatif olarak Reece ve arkadaşları sıçanlarda hipergliseminin spesifik gen aktivitesini azaltarak, nöral tüp defektlerinin gelişimi ile ilişkisi olan araşidonik asit eksikliğine yol açtığını göstermişlerdir (32).

Birçok araştırmacı tarafından maternal hiperglisemi primer teratojenik faktör olarak ileri sürülse de; hiperketonemi, hipoglisemi, somatomedin inhibitör artışı ve serbest oksijen radikallerinin artışının da etkili olduğu bilinmektedir. Anomalili bebeğe sahip olacak kadınların profili kötü prekonsepsiyonel kontrol, uzun süreli diyabet ve vasküler hastalığı içerir (33). Diyabetin teratojenik etkisine genetik yatkınlık bir faktör olabilir. Koppe ve Smoremborg-Schoorl Simpson ve ark. Bazı maternal HLA tiplerinin anomalilere daha yatkın olduğunu ileri sürmektedir (34, 35).

Fetal Makrozomi:

Makrozomi, doğum ağırlığının 4000-4500 gr'dan fazla veya büyüme eğrilerinde gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlığın 90 percentilin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Makrozomi diyabetle komplike gebelikleri olan kadınların %50' sini komplike eder. Pedersen hipotezine göre maternal hiperglisemi, fetal büyüme artışı ile sonuçlanan fetal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemiye neden olur. Maternal yüksek düzeydeki glukozun plasental kolaylaştırılmış difüzyonla geçişi fetal hiperglisemiye, bu da fetal insülin salınımında artışa neden olur. Glukozun plasentadan geçişini sağlayan transporttan sorumlu bir dizi protein vardır. Glukoz transportunda mikrovillus, sinsisyotrofoblast ve bazal membranda bulunan Glukoz Transporter 1 (GLUT 1) etkilidir. GLUT 1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamakta görevlidir (36, 37, 38). Her ne kadar GLUT 3 ve GLUT 4'ün plasental endotel hücreler ve intervillöz nontrofoblastik hücrelerde eksprese edildiği belirtilse de, plasental glukoz transportundaki rolleri tartışmalıdır. İnsülin molekül ağırlığı büyük bir polipeptid olduğundan plasentadan geçemez. Gebelerde plasenta

tarafından sentezlenen polipeptidlerden Human Corionic Somatomotropin (HCS), anneden insülin sekresyonuna neden olarak fetusa glikoz alınma işlemlerini regüle etmektedir. Artan fetal insülin beyin dışındaki fetal organlarda growth faktör etkisi gösterir. Gebelik diyabeti olan kadınlarda yükselen lipidler ve aminoasitler de fetal pankreasın beta hücreleri ve plasentadan insülin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak, fetal büyümenin artışında rol oynar. Bu durum omuz distozisi ve doğum travması oranını artırır (39).

Birçok klinik seri sonucu Pedersen Hipotezini destekler şekilde sıkı maternal glukoz kontrolü ile makrozomi görülme sıklığının azaldığını ortaya koymuştur (40).

Anormal glukoz toleransı olan kadınların bebeklerinde makrozomiye ilaveten önemli uzun dönem riskleri vardır. Bu bebeklerin doğum ağırlıklarındaki artış, çocukluk döneminde tekrar artmaya başlamadan önce, 1 yaşında normale dönmektedir. Bu çocuklarda 1-9 yaşları arasında ve ergenlerde 14-16 yaşları arasında obezite riskinde artış mevcuttur (41).

Hipoglisemi:

Neonatal hipoglisemi, doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde kord klemplenmesini takiben hızlı plazma glukoz düzeyinin düşmesi ile kan glukoz düzeyinin 35-40 mg/dl altında seyretmesidir. Hipoglisemi derecesi en az 2 faktöre bağlıdır (42) ;

-Gebeliğin son yarısındaki maternal glukoz kontrolü,

-Eylem ve doğumda glukoz kontrolü.

Respiratuar Distres Sendromu:

Pulmoner gelişmede gecikmeye neden olarak meydana gelir (43).

İnvitro çalışmalar, insülinin surfaktan biyosentezi için gerekli maddelerin varlığını etkilediğini ortaya koymuştur (44, 45).

Kortizol, Tip 2 pñomositler üzerine etki ederek fosfolipid sentezini uyaran fibroblast-pñomosit faktör yapımını sağlayan pulmoner fibroblastlara belirgin olarak etkili olur (46).

Carlson ve arkadaşları insülinin, kortizol aktivitesini fibroblast düzeyinde fibroblast-pnömosit salınımını azaltarak bloke ettiğini göstermişlerdir (47).

1980'lerin sonlarındaki bu geleneksel obstetrik öğretisi, fetal akciğer olgunlaşmasının diabetik gebelerde geciktiği yönündeydi. Bu nedenle, bu bebeklerde respiratuar distres riskinin yüksek olduğu düşünülmekteydi (48). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu görüşe karşı çıkmış ve respiratuar distres ile ilişkili en önemli faktörün, aşikar diyabetten çok gebelik yaşı olduğu ileri sürülmüştür (49).

Kalsiyum ve Magnezyum Metabolizması:

Serum düzeylerinin 7 mg/dl altında olması ile ortaya çıkan neonatal hipokalsemi prematürite ve asfiksi ile predispozan faktörler dışlandığında diyabetle komplike gebeliklerde artan oranlarda ortaya çıkar. İyi kontrollü diyabetiklerde hipokalsemi görülme sıklığı %5'in altına inmiştir. Azalmış serum magnezyum düzeyleri diyabetik kadınlarda ve bebeklerinde sık görülür (50). Nedeni açıklanamayan bu durum diyabetik gebelere has olan magnezyum-kalsiyum dengesindeki aberasyonlar, asfiksi ve preterm eylem ile açıklanılmaya çalışılmıştır (51).

Hiperbilirubinemi ve Polisitemi:

Hiperbilirubinemi diyabetle komplike gebeliklerde sık görülür. Neonatal sarılık gebelik öncesi diyabeti olan kadınların %25-53'ünde, gestasyonel diyabetli kadınların %38'inde gözlenir (50, 52, 53). Artan eritropoetin tarafından stimule edilen eritrosit yapımındaki artış bu patolojinin oluşmasında en sık rastlanan nedendir. Eritrosit yapımındaki esas uyarı; in utero hipoksidir. Her ne kadar glisemik kontrolü iyi olan hastalarda eritropoetin düzeyleri normal ise de Shannon ve arkadaşları hiperbilirubinemik infantların annelerinde HbA1c düzeylerini geç gebelik döneminde yüksek bulmuştur (53, 54).

Gestasyonel Diabetes Mellitus'da Anneye Ait Riskler:

İlk kez Priscilla White diyabetin ortaya çıkış yaşı, diyabet süresi ve vaskülopati varlığının perinatal sonuçları etkilediğini bildirmiştir. Gebe kadınlardaki en iyi bilinen diyabet sınıflandırması 1949' da Priscilla White tarafından yapılan, 1965 ve 1971 de yeniden düzenlenen ve Tablo-1'de bahsedilen sınıflandırmadır (55).

GDM'lu gebelerde normal gebelere göre erken dönemde bazı risklerde artış görülür.

-Sezeryan ile doğum riski yaklaşık %30 oranında artmıştır.

-Polihidramnion ve buna bağlı olarak erken doğum riski artmıştır.

-Preeklampsi riski %20-30 oranında artmıştır.

GDM'lu gebelerde normal gebelere göre uzun dönemde bazı risklerde artış görülür. Bir çok vakada GDM doğumdan sonra kaybolmakta ancak diğer gebeliklerde tekrarlamakta ve bu genelde erken dönemde olmaktadır. GDM'lu kadınlar diyabet açısından ömür boyu risk altındadırlar. Gebelikten sonraki ilk 5-10 yılda risk normal gebeliklerde %10 iken, GDM'lu gebelerde bu oran %30'dur (56).

Uzun dönem komplikasyonlarından başlıcaları mikrovasküler anjiyopati sonucu gelişen;

-Nefropati

-Retinopati

-Koroner arter hastalığıdır.

Koroner arter hastalığı olan küçük bir grup kadının gebelikte mortalite riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu gebelikte enfarktüs geçiren kadınlar için kısmen doğrudur. Uzun süreli diyabeti olan kadınlarda iskemik kalp hastalığından şüphe edilmelidir. 2005 ve 2007 de yapılan ve Galler ve İngiltere'de 231 doğum ünitesini kapsayan CEMACH (Confidential Enquiry In Maternal And Child Health) çalışmasında diyabetli olan ve olmayan kadınların sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçta konjenital malformasyon oranınının 4-10 kat yüksek, perinatal mortalite oranınının 4-7 kat yüksek, ölü doğumların 5 kat daha sık ve doğan bebeklerin hayatlarının ilk 3 ayında daha fazla ölüm ihtimalleri olduğu rapor edilmiştir.

2000-2006 yılları arasında 15 merkezde 25505 adet 24-32 hafta arasındaki gebeye 75 gr GTT yapılarak yürütülen HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) çalışmasında gestasyonel diyabeti olan gebelerdeki istenmeyen bebek sonuçları ile üçüncü trimestrdeki çeşitli glukoz intoleransı düzeylerinin ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. Hastaların açlık

plazma glukozu, 1. saat plazma glukoz ve 2. saat tokluk plazma glukoz seviyelerine bakılmıştır. Neonatal adipozite ile maternal glukoz düzeyi, kord serum C peptid düzeyi ve fetal hiperinsülinemi arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar bakılan açlık kan şekerlerine ve 2. saat plazma glukoz seviyelerine göre 7 kategoride sınıflandırılmıştır; 1. grup: AKŞ \leq 75 mg/dl, 2. grup: AKŞ 75-79 mg/dl, 3. grup: AKŞ 80-84 mg/dl, 4. grup: AKŞ 85-89 mg/dl, 5. grup: AKŞ 90-94 mg/dl, 6. grup: AKŞ 95-99 mg/dl , 7. grup: AKŞ \geq 100 mg/dl . 2. saat plazma glukoz seviyelerine göre de hastalar 7 kategoride sınıflandırılmıştır; 1. grup: \leq 105, 2. grup: 106-132, 3. grup: 133-155, 4. grup: 156-171, 5. grup: 172-193, 6. grup: 194-211, 7. grup: 212 \leq . Açlık kan şekeri için tüm dünyada 95-100 mg/dl kabul edilmesine rağmen; bu çalışmada açlık kan şekeri 75-105 mg/dl olarak alınmış ve fetal makrozomi oranının en düşük ve en yüksek değerler arasında 4-6 kat farklı olduğu görülmüştür. Artmış plazma glukoz seviyesinin; 90 percentil üzeri doğum ağırlığı, prematüre doğum, neonatal bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ile önemli derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Açlık plazma glukozu ve 2. saat tokluk plazma glukozu seviyesinin sezaryen doğum ve neonatal hipoglisemi ile arasındaki ilişkinin daha zayıf olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sırasında 130 adet perinatal ölüm olayı ile karşılaşılmış olup yapılan istatistiksel analizde perinatal ölüm ile artmış glukoz seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tüm bu verilerin ışığında HAPO çalışmasının amacı olan gebelik diyabetinin, gebelik öncesi diyabet kadar olumsuz gebelik sonuçlarına neden olduğu ve bunun tedavi ile önlenabilir olduğu tespit edilmiştir (57).

Hapo çalışmasının yayınlanması ile birlikte, Ecker ve Greene şu soruyu yöneltmiştir; 'HAPO çalışmasının sonuçlarına göre, biz gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi için kullandığımız eşik değeri düşürmeli miyiz?' Düşük derecelerdeki karbonhidrat intoleransını tedavi etmenin –HAPO çalışmasında ileri sürüldüğü gibi – klinik sonuçlarda anlamlı bir iyileşme sağlandığını göstermenin zor olacağı sonucuna varılmıştır. Ecker ve Greene, yararlı olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanana kadar kriterleri değiştirmenin doğru olmadığı sonucuna varmışlardır (58).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da Tedavi:

Gebelik öncesi danışma ve multidisipliner yaklaşımdan oluşan ekip yönetimi iyi gebelik sonuçları elde edebilmek için anahtar faktörlerdir. Güncel bilgiler, sıkı glisemik kontrol ile iyi sonuçlar elde edilebileceğini göstermiştir. Her kadının gebelik, doğum ve 6 haftalık postpartum dönemine ait antenatal takibi içeren dökümanite edilmiş bireysel yönetim planı olmalıdır. Diyabeti olan tüm gebe kadınlar obstetrisyen, diyetisyen, diyabet hemşiresi ve ebesinden oluşan bir ekip tarafından takip edilmelidir. Tedavisi ve diyeti planlanmış olan hastaların evde kan şekeri takibi sağlanmalı ve düzenli aralıklarla kontrolü yapılmalıdır. İlerleyen gebelikle birlikte insülin ihtiyacı artmaktadır ve bu ihtiyaç uygun şekilde karşılanmalıdır. Bununla birlikte oluşabilecek hipoglisemi atakları nedeniyle hasta ve ailesi hipoglisemiyi tanımaları ve bu durumu düzeltebilmeleri konusunda eğitilmelidir (59).

Amaç hem açlık hem tokluk kan şekerlerini normal kabul edilen değerlerde tutmaktır. Tedavi diyet, egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisinden oluşur.

Diyet: Tedavide ilk ve en önemli aşamadır. Boy ve kiloya göre bireysel olarak planlanır. Vakaların en az yarısında sadece diyetle istenen kan şeker düzeylerine ulaşılabilmektedir. İdeal bir diyet; yeterli kaloriyi içermeli, tokluk hiperglisemisine neden olmamalı, ketonüriye neden olmamalı, gebenin uygun kilo alımını sağlamalı ve hedef kan glukoz seviyelerini sağlayabilmelidir. Uygulanan diyetdeki kalori dağılımı; %40 karbonhidrat, %20 protein ve %40 yağ içerecek şekilde ayarlanmalıdır. Bu kalori dağılımı ile GDM'li kadınların %75-80'inde normal kan şekeri düzeyleri elde edilmektedir (60).

Egzersiz: Egzersiz insüline olan periferik direnci azaltıp, reseptörlere insülin bağlanması ve affinitesini artırarak glukoz kullanımını artırır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini düşürmektedir (61). Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisi alan gebelerde, yalnız diyet tedavisi alan gebelere oranla daha düşük glukoz seviyeleri tespit edilmiştir (62). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler ve yürüyüş en uygun egzersiz tipidir.

İnsülin: GDM tedavisinde kullanımı herkes tarafından kabul edilen, perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltan başlıca farmakolojik ajan insülinidir.

İnsülin yüksek molekül ağırlığından dolayı plasentayı geçemez ve fetal hiperinsülinemiye neden olmaz. İnsülin tedavisi ile birlikte hastanın kan glukoz düzeyini kendisinin ölçmesi birçok diyabetik gebe kadında gliseminin düzelmesi ile sonuçlanmıştır. Bazal ve postprandiyal insülin ihtiyacının günlük 3-4 kez enjeksiyon veya sürekli infüzyon ile karşılanarak, fizyolojik insülin düzeyinin taklit edilmesine teşebbüs edilmiştir. İnsülin rejimleri klasik olarak, kahvaltı, öğle yemeği ve sıklıkla akşam kan glukoz düzeyinin hasta tarafından kontrol edilmesi ile birlikte olan çoklu enjeksiyonu ve glukoz profiline göre insülin dozlarının ayarlanmasını içermektedir. Diyabeti iyi kontrol edilemeyen hastaların, insülin tedavisi başlanmak amacı ile, kısa süreli hastaneye yatırımları gerekebilir. Kişiyeye özgü rejim ayarlamaları böylece yapılabilir. İnsülin tedavisi, diyet ve egzersize göre kişiselleştirilmelidir (63).

Oral antidiyabetik ajanlar eskiden konjenital malformasyonlara yol açtıkları için kullanılmazken son yıllarda sülfonilüre grubundan olan gliburide' in plasentadan geçmediği ve fetus açısından güvenilir olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Ancak gebelerde kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (64, 65). Biguanid grubu oral antidiyabetikler fetal pankreas beta hücrelerini insülin üretimi için uyarmadıklarından dolayı neonatal hiperinsülinemiye yol açmazlar. Metformin plasentayı geçer ancak plasental glukoz alımı, transferi ve fetal glukoz seviyeleri üzerine hiçbir etkisi yoktur (66). Amerikan Diyabet Derneği gebelik sırasında oral glukoz düşürücü ajanların kullanımını önermemektedir (1999 a). Langer ve arkadaşları , gestasyonel diyabetli 257 kadını insülin veya gliburid tedavisi almalarına göre randomize etmiştir. Normoglisemiye yakın düzeyler hem insülin hem de gliburid grubunda eşit düzeyde elde edilmiştir (67). Oral hipoglisemik ajanlara atfedilecek belirgin bir neonatal komplikasyona rastlanmamıştır.

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ilerleyen 5-16 yıllar içinde %17-63 oranında Tip2 DM oluşma riski vardır (68). Bu nedenle doğumu takiben en az 6 hafta sonra annenin glisemik durumu 75gr OGTT ile tekrar değerlendirilmelidir. Eğer postpartum dönemde glukoz seviyeleri normale her üç yılda bir test tekrarlanmalıdır. Postpartum dönemde glukoz toleransı bozuk veya açlık kan şeker düzeyleri yüksek olan hastalarda yıllık kontroller yapılmalı, diyet programı verilmeli ve egzersiz programı uygulanmalıdır (69).

ADMA, NO, Ateroskleroz ve Gestasyonel Diabetes Mellitus:

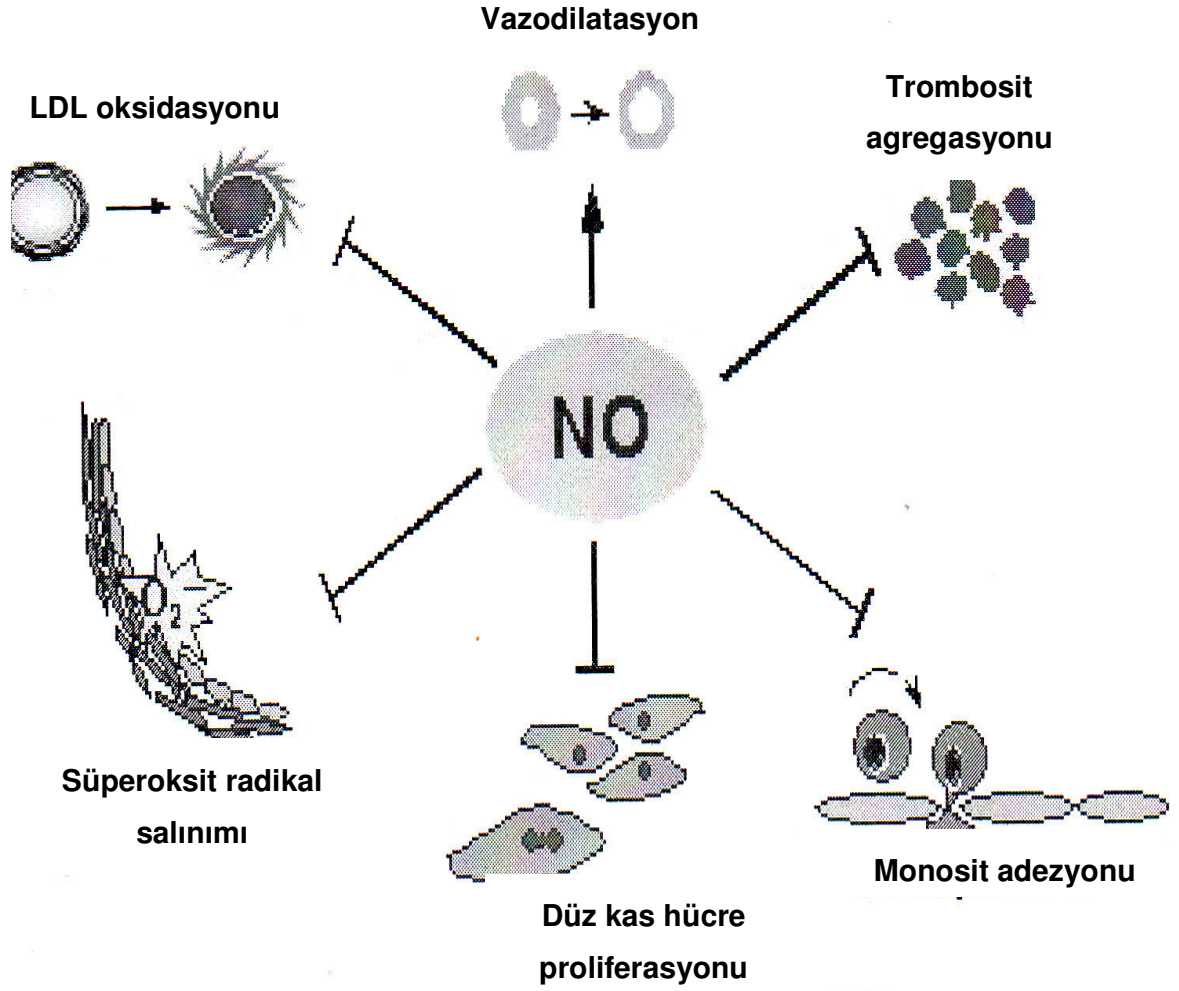
Kardiovasküler hastalıklar, glukoz intoleransı ve Tip 2 DM (insülin bağımsız)'un bilinen önemli komplikasyonlarından. Buna sebep olan altta yatan patojenik mekanizmalar halen tam açıklığa kavuşmuş değildir. Endotelin vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde çok önemli bir rolü olduğuna dair çok fazla sayıda kanıt mevcuttur. Vazodilatasyonu uyaran vasküler endoteldeki işlev bozukluğu olarak tarif edilen endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminde ve ateroskleroza zemin hazırlayan hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi patolojik durumlarda rol oynar (70).

Endotel, vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde son derece önemli görevlere sahip bir organdır. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler sistemi ilgilendiren diabetes mellitus gibi bir çok hastalığın en önemli parçasıdır. İnsülin rezistansının indikatörü olarak hiperinsülinemi, koroner arter hastalığı gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (71).

Endotel vasküler tonus ve strüktürün korunmasında önemli role sahiptir. Kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik hastalıklar ve sistemik / lokal inflamasyon endotel disfonksiyonu ile alakalıdır. ADMA seviyesinin yükselmesi vasküler hastalıklar için risk göstergesidir. Hem insan hem hayvan modellenmiş çalışmalarda ADMA plazma konsantrasyonu artışının henüz klinik olarak ortaya çıkmamış yani asemptomatik vasküler hastalık zamanında ortaya çıktığı görülmüştür.

Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO dir. NO eksikliği endotel disfonksiyonuna neden olarak, kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlayabilir.

Endotel kaynaklı başlıca vazoaktif aracı nitrik oksittir (NO). Endotel disfonksiyonunun sebebi azalan NO'nun biyovarlığıdır. NO, L-argininden NO sentaz yoluyla vasküler endotelden üretilen potent biyolojik bir vazodilatatördür. Vasküler hastalıklarda, NO biyovarlığı eNOS'un NO üretmesi ve artan oksidatif stres nedeni ile NO parçalanması gibi birçok mekanizma tarafından bozulabilir. NO'nun hipertansiyon, ateroskleroz ve diabetes mellitus patogeneğinde önemli rolü olduğu öne sürülmüştür.

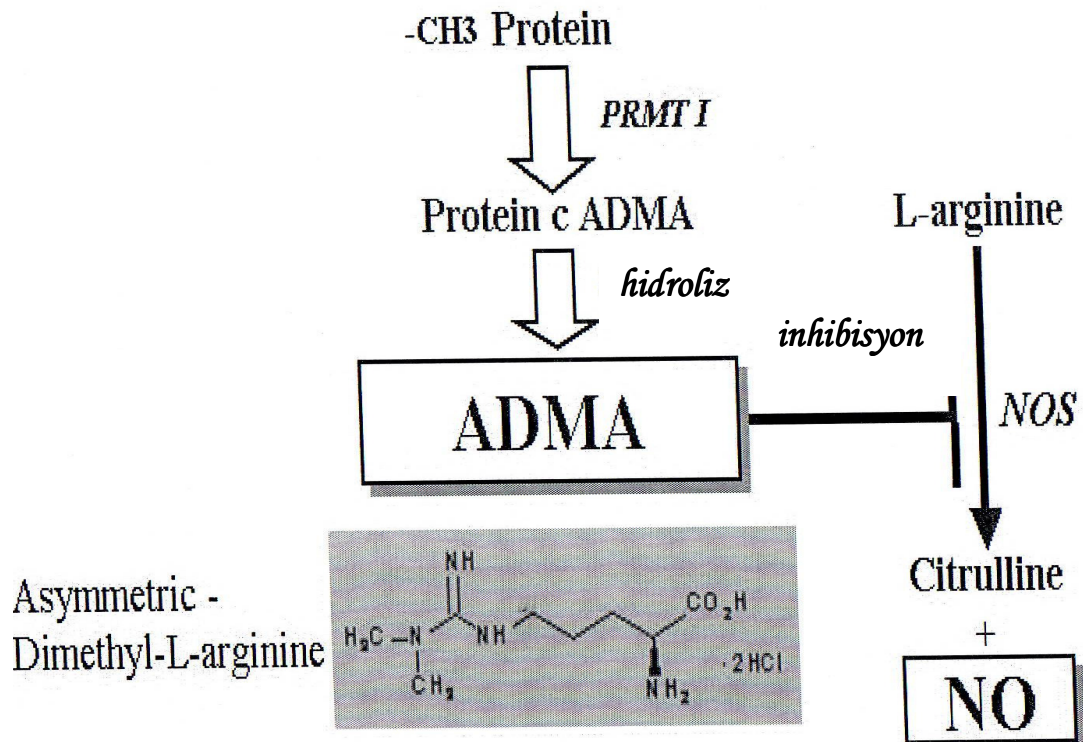


Şekil 1: Endojen Anti-Aterojenik Molekül Olarak NO'in Görevleri (72)

Plazmada dolaşan, idrarla atılan, hücre ve dokularda bulunan doğal bir aminoasit olan asimetrik dimetil arginin (ADMA), nitrik oksit sentaz'ın inhibitörüdür.(72)

ADMA düzeylerinin insülin rezistansı için iyi bir indikatör olduğu, serum TG düzeyinin ADMA düzeyleri ile orantılı olduğu, endotel hasarında iyi bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. ADMA aynı zamanda damar içine verildiğinde lokal vazokonstriksiyona neden olur. ADMA metil proteininin yıkımı sonucu oluşur. Etil grup S-Adenosylmethionin'den elde edilir. Hem ADMA hem onun regioisomeri (SDMA), renal eksresyon ile vücuttan atılır. Endotel fonksiyonunun devamında en önemli yolak NOS aracılığı ile üretilen NO varlığıdır. Bu yolak üzerinde en etkin molekül risk faktörlerinin etkilerinin kavşak noktası ADMA olarak kabul edilmiştir.

Nitrik oksit eksikliği kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni olmasına karşın araştırmacılar öncelikli olarak ADMA seviyesine yönelmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, endotelial NOS'nin ADMA ile farmakolojik inhibisyonunun endotel bağımlı vazodilatasyonu bozduğunu, vasküler direnci artırdığını ve vasküler lezyonların gelişimini hızlandığını göstermiştir (73). ADMA plazma seviyesinde 1µmol /L' lik artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %26 artırmaktadır (74). Birçok çalışmada diyabetin endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Hiperglisemi tarafından indüklenen mitokondriyal süperoksit aşırı üretimi NOS üzerindeki Akt bölgesinin fosforilasyonunu azaltmakta ve posttranskripsiyonel NOS inhibisyonuna ve ADMA metabolizmasından sorumlu olan dimetil arginindimetilaminohidrolaz enzimi (DDAH) aktivitesinde bozulmaya neden olmaktadır (75). Bunun sonucuna, damar düz kas hücrelerinde ve endotelde ADMA birikerek, NO aktivitesi azalır, platelet agregasyonu artar ve endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur (31). Öte yandan, yüksek glukoz düzeyi endotel hücrelerinin yapısını ve proliferasyonunu bozar; endotel hücre döngüsünün çeşitli basamaklarında gecikmeye neden olur (76). Ayrıca akut hiperglisemi NO'in koroner kollateral kan akımı üzerindeki düzenleyici etkilerini de bozar. Diyabetik olmayan normotansif hastalarda plazma ADMA seviyesi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2: ADMA Sentezi ve NO Sentezi İnhibisyonu (75)

1990'ın başında Valkonen ve çalışma arkadaşları ADMA'yı NO sentetaz endojen inhibitörü olarak karakterize ettiler. Aynı zamanda ADMA plazma konsantrasyon yüksekliği ile koroner olay riski klinik anlamlılığın doğru orantılı olduğunu öne sürmüşlerdir (77).

Bode-Böger ve arkadaşları yüksek kolesterol düzeyine sahip tavşanlarda ADMA plazma konsantrasyonlarının arttığını göstermişler ve bu hayvan modellerinde aterosklerotik plakların çok erken evrede meydana geldiğini öne sürmüşlerdir (78) .

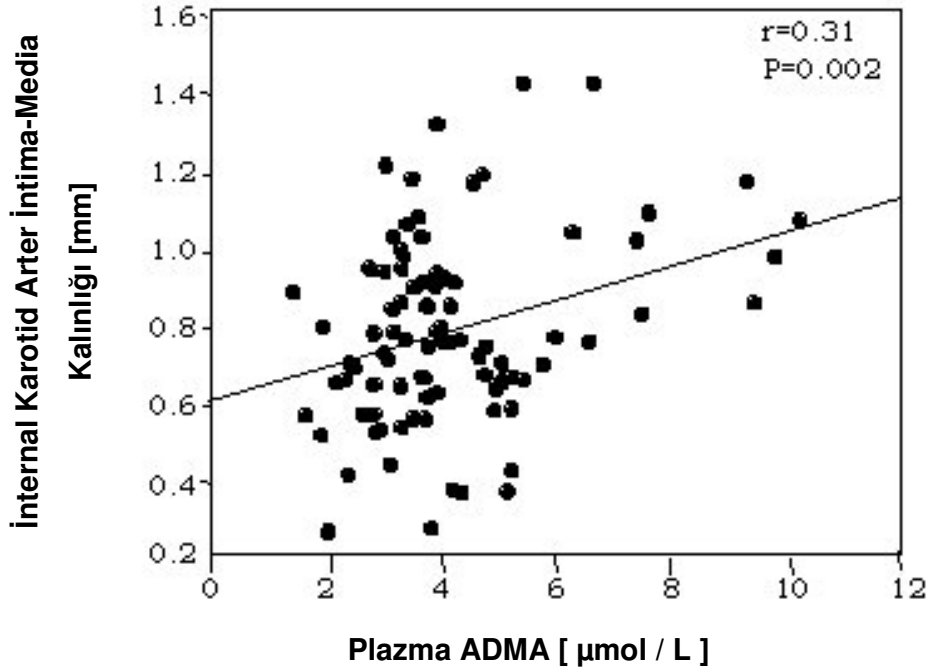
Böger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek kolesterolü olan aterosklerozisli insanların plazma ADMA konsantrasyonlarını ölçmüşler ve yüksek bulmuşlardır (79). Yine ADMA konsantrasyonlarının hipertansif, konjestif kalp yetmezliği ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. İnvitro hiperglisemide ADMA'nın klirensinde görevli olan Dimetilaminohidrolaz enzimi aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endotel bütünlüğünü bozar ve ADMA düzey artışına neden olur. ADMA 'nın yükseldiği durumlar;

- Kr.kalp yetmezliği,
- Koroner arter hastalığı,
- Periferel oklüziv kalp hastalığı,
- Şok,
- Kr.böbrek yetmezliği,
- Hiperhomosisteinemi,
- Hipertansiyon,
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon,
- Preeklampsi,
- Pulmoner hipertansiyon,
- Hiperkolesterolemi,
- Hipertiroidi,
- Tip 2 DM,

- İnsülin rezistansı,
- Karaciğer yetmezliği.

ADMA normal düzeyleri sağlıklı bireylerde 0.4 mM-1 mM arasında değişkenlik gösterirken, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalık ve sistemik ya da lokal inflamasyonda saptanan artış 1.45-4 mM değerlerine varabilir. Gebe kadınlarda artmış ADMA seviyesi, artmış preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği riski ile bağlantılı bulunmuştur (80).

Miyazaki ve arkadaşları 116 koroner yada periferik damar hastalığı belirtileri olmayan hastada plazma dimetil arginin düzeylerini ölçmüş ve ADMA ile ortalama arteriyel basınç ve glukoz toleransı ile pozitif korelasyon saptamışlardır. Bu popülasyonda retrospektif olarak bakıldığında ADMA düzeyleri ile internal karotid arter intima media kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve dolaylı olarak aterosklerotik olaylar için risk indikatörü olabileceği öngörülmüştür.



Şekil 3: Hayvan Modellerinde ADMA Düzeyleri İle İnternal Karotid Arter İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişki (81).

Plazma ADMA düzeyleri ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur (81, 82, 83). ADMA ile CRP plazma

değerleri ile arasında güçlü bir ilişki gösterilmesi ile ADMA seviyesindeki yükselmenin inflamasyonun bir sonucu olabileceği öngörülmüştür (84, 85). Ayrıca diyabetik olan normotansif hastalarda plazma ADMA seviyesi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (86).

Sonuç olarak, NOS inhibitörü olan ADMA, endojen anti-anjiogenik bir faktördür ve plazma ADMA seviyesindeki ufak yükselmeler bile, özellikle diyabetik ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda ve gestasyonel diabette ADMA konsantrasyonunun artmış olduğu (87, 88), hipergliseminin ADMA oranını artırdığı ve sıkı glisemik kontrol ile ADMA seviyesinin azaltılarak anti-aterojenik etki sağlanabileceği gösterilmiştir (89).

İnternal Karotid Arter İntima Media Kalınlığı ve Gestasyonel Diabetes Mellitus:

Miyokardiyal infarktüs, inme ve alt ekstremitte arteriopatisi gibi aterosklerotik hastalıklar, glukoz intoleransı ve Tip 2 DM (insülin bağımsız)'un bilinen önemli komplikasyonlarından. Glukoz intoleransı ve Tip 2 DM'lu hastalarda gözlenen çoklu metabolik, hemodinamik ve hemokoagülatif bozukluklar nedeniyle kardiyovasküler risk faktörü olan yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve yüksek fibrinojen düzeyine neden olur (90).

Buna sebep olan altta yatan patojenik mekanizmalar halen tam açıklığa kavuşmuş değildir. Bonora ve arkadaşlarının yaptığı 826 hastayı kapsayan çalışmada Tip 2 DM ve daha az olarak glukoz intoleransının 5 yıl içinde karotid arter aterosklerozisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler yaptığı saptanmıştır ve bunun erken dönem non-stenotik aterosklerozis olduğu tespit edilmiştir (90).

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genelde ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (91).

Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar aterosklerozu erken dönemde

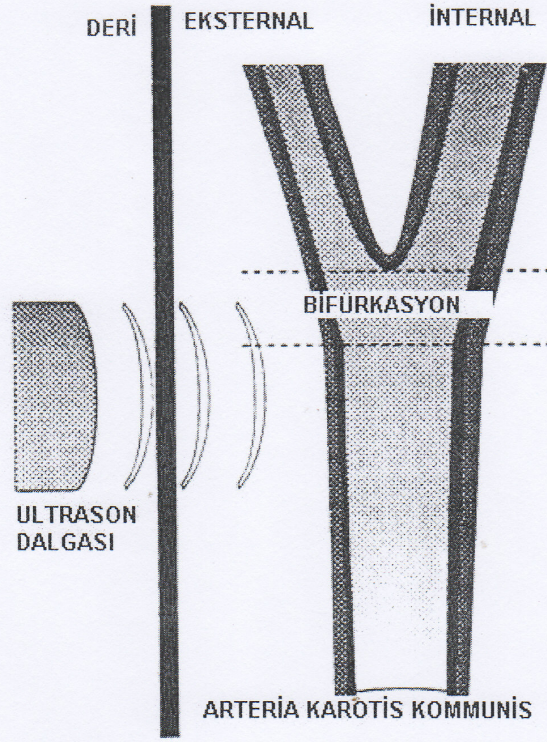
teşhis etmemize yardımcıdır. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima media kalınlığında artmadır (92).

Aorta, arteria pulmonalis, arteria karotis kommunis, arteria subklavia ve arteria iliaca kommunis büyük tip arterlerdendir. Bu arterlerin duvarları çaplarına göre daha incedir. Bu damarlarda görülen tabakalar; *Tunika intima*: Aortada, total duvar kalınlığının yaklaşık %20'sini intima tabakası oluşturur. Lümeneye bakan yüzü tek sıra yassı endotel hücre dizisi ile örtülüdür. Komşu endotel hücreleri birbirleri ile zona okludens ve bazen de gap junctionlar ile bağlanmıştır. Subendotelial tabaka kalındır. Burada uzunlamasına yerleşim gösteren kollajen ve elastik fibriller ile düz kas hücreleri görülür. Kas hücreleri intimada bulunan çeşitli tip interselüler maddeleri üretirler. Intimanın periferik kısmında membrana elastika interna, media tabakasındaki elastik liflerle karıştığı için ayırt edilemez. *Tunika media*; Büyük damarlarda kalınlığı 500 mikrona (0,5 mm) kadar ulaşır. Yenidoğanlarda 40, yetişkinlerde 70 kadar pencereci ve düzenlenmiş elastik membran içerir. Elastik membranlar arasında kollajen fibriller ve düz kas hücreleri de bulunur. Bu membranlar arasındaki düz kas hücreleri elastin, kollajen ve proteoglikanları üretir. *Tunika adventisya*: Elastik arterlerde ince olup farklı yönlerde seyreden kollajen ve elastik fibriller içerir. Kollajen lifler damarın sistolde aşırı dilate olmasını engeller. Bu tabakada; fibroblastlar, düz kas hücreleri, diğer tip bağ dokusu hücreleri, damarlar (vasa vasorum) ve sinirler bulunur.

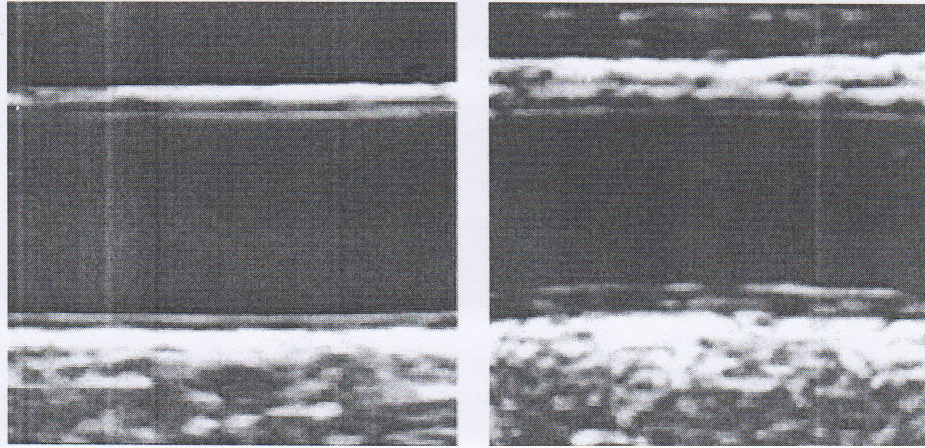
Endotelial disfonksiyon ve intima –media kalınlığında artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotid arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invaziv yöntemlerle artışı tespit edilen internal karotid arter intima- media kalınlığı, bir çok çalışmada koroner arter hastalığı varlığı veya yokluğunu ön görmüştür (93, 94).

Ayrıca internal karotid arter İMK kalınlığı koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (95). Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir (96).

B-mode ultrasonografi, noninvaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklölüğünün incelenmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotid arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülemenin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.



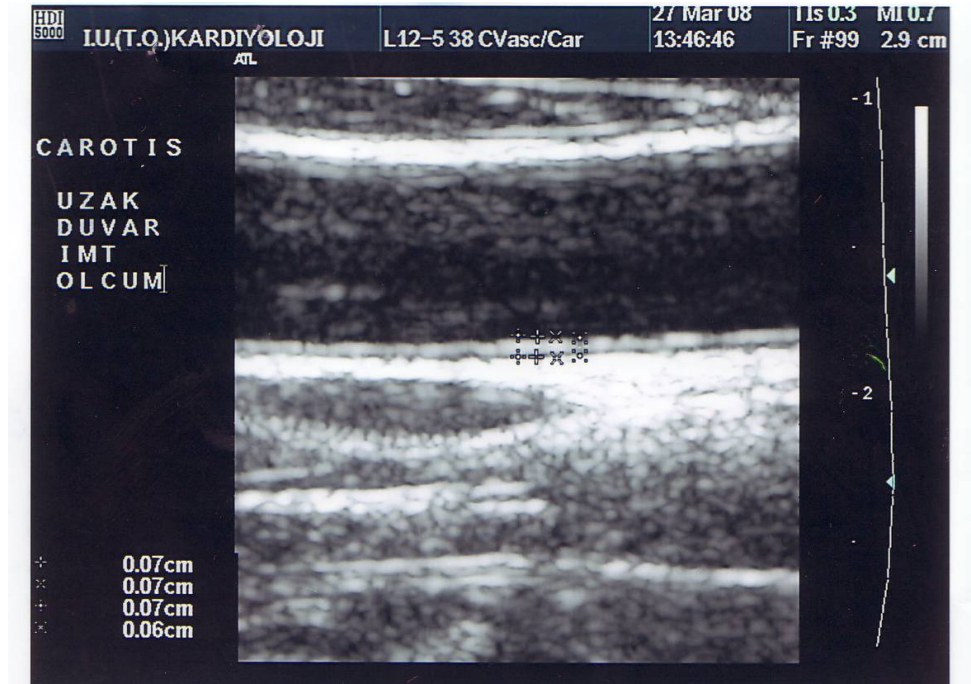
Şekil 4:İntima media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü (97)



Şekil 5:Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter (97).

Karotid arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdüserine yakın olan), lümen ve posterior duvar (transdüserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve gain bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin gain ayarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine 'öncül sınır ölçüm yöntemi' denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (97).

Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatoloji ile daha az uyum göstermektedir.



Şekil 6: Uzak Duvar İnternal Karotid Arter İntima-Media Kalınlık Ölçümü

Tablo 3: Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması

SINIF	ULTRASONOGRAFİK MORFOLOJİ
I	Normal: Üç ultrasonografik tabaka (intima-media, adventisya ve periadventisya) tam olarak ayırt edilebiliyor. En az 3 cm lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok.
II	İntima-media granülasyonu: İntima bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima media kalınlığı (> 1 mm)
III	Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonografik tabakalarda yoğunluk artışı (IMK > 2mm)
IV	Stenotik plak: III gibi, fakat duplex taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz >%50

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0.4-1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm'lik artma olmaktadır (98, 99). Artmış karotid arter İMK bir çok vasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotid arter İMK, angina pectoris, myokard infarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (100).

Bu yakın ilişkiden dolayı karotid arter İMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır ancak halen yeterli kullanıma girmemiştir. Bunun sebeplerinden biri de İMK'nın özellikle koroner arter hastalığı açısından 'var ile yok' arasında ayırım yapmasıdır. Fakat koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında başvuran 24-28. haftalar arasında 50 gr GTT yapılmış, 18-48 yaş arası, rastgele seçilen, 120 adet gebelik ve gebelik öncesi diabet tanısı alan ve 151 adet 50 gr GTT testi yapıp sonucu normal olarak saptanan kontrol grubu olmak üzere toplam 271 adet gebe çalışmaya alındı. Kontrol grubu sayısı hasta grubu ile yaş ortalaması eşleşecek şekilde seçildi.

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak gerekli onay alındı (protokol no:2008/18) ve İnönü Üniversitesi

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından desteklendi (protokol no:2008/23). Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, sistemik hastalık, polikistik hastalık öyküsü olanlar, 50 yaş üzeri gebelik ve çoğul gebeliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların ilk muayenelerinde özgeçmişleri ve obstetrik öyküleri alındı. Hastaların kimlik bilgileri (adı, soyadı, yaşı), boy, kilo, gebelik öncesi kilo, iri bebek öyküsü, önceki gebeliklerinde glukoz intoleransı varlığı, ailede diyabetes mellitus öyküsü, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları sorgulandı. Hastaların telefon numaraları gereğinde ulaşılabilmesi için kaydedildi. Hastaların gebelik öncesi vücut kitle indeksleri (VKİ = Vücut ağırlığı (kg)/ Boy (m²)= Kg/ m²) formülüne göre hesaplandı.

Kliniğimize başvuran gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gr glukoz tarama testi (GTT) yapıldı. Hastanın aç veya tok olup olmadığına bakılmadan 50 gr glukoz 250 cc su içerisinde çözüldükten sonra oral yolla verildi. Hasta glukoz solüsyonunu aldıktan 1 saat sonra venöz plazma glukoz düzeyleri biyokimya kliniğimizde heksokinaz metodu ile olympus otoanalizatör (Olympus Diagnostica GmbH-İris Branch-Lismeehan) cihazında ölçüldü. 50 gram glukoz testi 24-28. haftalar arasındaki gebelere uygulanarak kan glukoz düzeyi; <140 mg/dl normal olarak kabul edildi.

>200 mg/dl üzerinde olanlar direkt olarak GDM olarak kabul edildi. 140 mg/dl ve üzeri olanlar riskli grup olarak kabul edilerek bu olgulara 100 gr glukoz ile OGTT yapıldı. 50 gram glukoz ile 1. saat kan şekeri değeri 140 mg/dl ve üzeri olan olgulara 3 günlük standart diyet (>250 gr karbonhidrat içeren diyet) verildikten sonra 8-14 saat açlığı takiben 100 gr glukoz ile OGTT yapıldı. Bu test esnasında hastadan ilk olarak açlık kan şekeri ölçümü için venöz kan örneği alındı. 100 gr glukoz 250 cc su içinde çözülerek hastaya verildi. Solüsyonun içilmesinden 1 saat, 2 saat ve 3 saat sonra venöz kan örnekleri alınarak hastanemiz biyokimya kliniğimizde heksokinaz metodu ile Olympus otoanalizatör cihazında ölçüldü. Tespit edilen değerler Carpenter ve Couston kriterlerine göre (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) değerlendirilerek iki ya da daha fazla yüksek değeri olanlar gestasyonel diabet olarak kabul edildi.

Bir değeri yüksek olan gebeler ise anormal glukoz tarama testi (AGCT) olarak kabul edildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 50 gr GTT sonucu <140 mg/dl olanlar normal kabul edilerek herhangi bir ilaç tedavisi verilmedi. Bu olgulara normal bir gebeye önerilen diyet ve demir desteği dışında başka bir öneride bulunulmadı. GDM ve AGCT tanısı konulan hastalara gebelik öncesi ideal kilolarına göre diyetisyen tarafından önerilen 3 ana, 3 ara öğün olacak şekilde 25-35 kcal / kg / gün diyet verildi. Gebelere egzersiz veya insülin tedavisi verilmeden önce, açlık ve yemekten 2 saat sonra tokluk kan şekeri düzeylerini değerlendirmek amacı ile 1 gün süre ile hastaneye yatırılarak sekiz kez (07:00, 09:30, 13:00, 15:30, 19:00, 21:30, 24:00, 03:00) kan şekeri profili çıkarılıp kaydedildi. Bu değerleri ortalaması alınarak günlük kan şekeri değeri ortalaması (OKŞ) hesaplandı.

Hastalar diyet, egzersiz, kan glukoz düzeyi ölçümü ve hipoglisemi konusunda, diyetisyen, endokrinolog, kadın doğum uzmanı ve diyabet eğitim hemşiresinden oluşan bir ekip tarafından eğitilerek günlük kan şekerleri hastaların kendileri tarafından takip edildi. Kan şekeri değerleri GDM ve AGCT ile uyumlu olan gebelere kan şekeri ölçüm cihazları temin edilerek kan şekerlerini kendileri kontrol etmeleri sağlandı. Tedavi edilen olgulardaki amaç, açlık kan şekeri değerinin 95 mg/dl'nin, yemekten 2 saat sonraki tokluk kan şekerinin 120 mg/dl'nin altında olmasıdır. Gün boyunca ortalama kan şekeri değerinin 100 mg/dl altında ve mutlaka 60 mg/dl 'nin üzerinde tutulması amaçlandı.

120 adet GDM, AGCT ve gebelik öncesi diyabeti olan gebe ve 151 adet 50 gr GTT testi normal olarak saptanan kontrol grubundan EDTA'sız tüpe alınan 10 cc periferik venöz kan örneğinden hastanemiz biyokimya kliniğinde High sensitif nefelometri metodu ile Dade Behring cihazında CRP, fotometric clotting metodu ile Behring BCS-xp cihazında fibrinojen, spektrofotometrik metot ile Abbottaeroted cihazında kolesterol paneli, HPLC yöntemi ile Agilent 1200 technology cihazında HbA1C düzeylerine bakıldı.

Ardından Kardiyoloji Ana bilim Dalında B-mode yüksek çözünürlüklü ATL marka ultrasonografi aleti, lineer 3.9 cm 18 Hz prob kullanılarak 2 standart kullanıcı (A.Uçkan, S.Güleç) tarafından öncül sınır yöntemi kullanılarak 3 cm'lik

kesitte 3 ölçüm alınarak ortalaması hesaplanıp karotid arter intima media kalınlıkları ölçüldü.

Kontrol ve hasta grubu olmak üzere toplam 271 adet hastadan alınan 5 cc periferik venöz kan örneği santrifüj edilerek serumları ayrılıp -20 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra biyokimya laboratuvarında Elisa yöntemi ile Brio marka cihazda ADMA seviyesi ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 (Chicago,İL,USA) programı ile yapıldı.

Merkezimizde gebelik diyabeti görülme oranı %8 olduğu tespit edilerek çalışmaya alınacak hasta sayısı power analizi ile bu oran göz önüne alınarak belirlendi.

24-28 haftalardaki 271 gebeye gebelik diyabeti tespit edilebilmesi için 50 gr glukoz yüklemesi yapıp tokluk kan şekerleri kaydedildi. 50 gr GTT değeri ≥ 140 bulunanlar uygun şartlar sağlanarak 100 gr glukoz yükleme testi

uygulanarak açlık kan şekeri, 1.saat, 2.saat ve 3.saat kan şekeri değerleri kaydedildi. Bu sonuçlara göre hastalar AGCT, GDM, Tip I-II DM ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Grupların hepsinden alınan venöz kan örneklerinden HbA1c, LDL, VLDL, HDL, TG, Total Kolesterol, fibrinojen, CRP, ADMA değerleri çalışıldı. Kardiyoloji ABD. tarafından her hastanın karotis arter intima –media kalınlığına bakılarak kaydedildi.

Tüm değerler ortalama \pm Standart deviation (S.D) olarak gösterildi. Dört grup One way ANOVA ile karşılaştırıldı. İkili grup karşılaştırmalarında Independent Samples t test kullanıldı. ADMA, CAIMK, HbA1c, 50 gr GTT, yaş, antropometrik ölçümler, lipid profili, fibrinojen ve CRP arasındaki ilişki Pearson Correlation test ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık %95 güvenlik aralığında ve ($p < 0,05$) olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya normal glukoz toleranslı 151 gebe (grup 4-kontrol grubu), AGCT'li 32 gebe (grup1), GDM'li 65 gebe (grup 2) ve Tip I-II DM'li 23 gebe (grup 3) olmak üzere toplam 271 gebe dahil edildi. Tip I-II DM grubu dışında çalışmaya alınan olguların hepsine rutin 50 gr GTT yapıldı ve değerleri ≥ 140 mg/dl olan 120 tane olguya 100 gr glukoz ile 100 gr OGTT yapıldı. 50 gr değeri ≥ 140 saptanan hastalar 100 gr OGTT sonucuna göre AGCT ve GDM olarak sınıflandırıldı. 50 gr değeri <140 saptanan gebeler ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan 271 gebenin yaş ortalaması 32.48 ± 5.809 (min 21-max 48), gravidaları ortalama 2.95 ± 1.90 (min 1-max 13), parite sayıları ortalama

1.47 ± 1.44 (min 0-max 7), abortus sayıları ortalama 0.45 ± 1.10 (min 0-max 8), küretaj sayıları ortalama 0.03 ± 0.22 (min 0-max 2), yaşayan bebek sayıları ortalama 1.24 ± 1.21 (min 0-max 6) idi. (**Tablo 4**)

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastaların Gruplara Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	AGCT(1)	GDM(2)	TİP I-II DM(3)	KONTROL(4)	p
YAŞ (YIL)	30.94±6.16	33.35±6.31	33.91±4.89	32.21±5.57	0.141
GRAVİDA	3.28±2.23	3.03±1.62	3.86±2.32	2.72±1.84	0.035
PARİTE*	1.59±1.31	1.46±1.37	2.08±1.59	1.37±1.47	0.165
ABORTUS	0.68±1.58	0.46±0.79	0.65±1.40	0.37±1.05	0.407
YAŞAYAN	1.34±1.03	1.29±1.33	1.52±1.16	1.16±1.20	0.544
BMI #	28.69±4.61	30.00±4.71	31.61±5.96	28.54±4.07	0.007

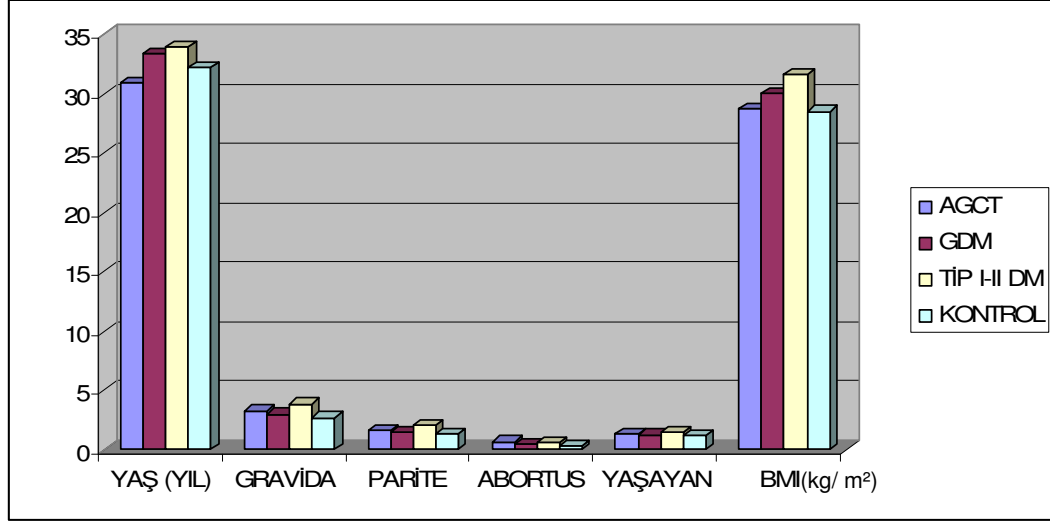
Tabloda verilen p değerleri dört grubun karşılaştırması için olup p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak farklı gruplar;

* : 3 vs 4: p=0.02

: 2 vs 4: p=0.02; 3 vs 4: p<0,001

Yaş ortalamaları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0.141). BMI ortalamaları yönünden ise gruplar arasında anlamlı olarak farklılık mevcuttur (p<0.001) (**Grafik I**), Tüm hasta popülasyonunda yaş ile BMI' nin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (r=0.301, p= < 0.001). Aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı olarak glukoz intoleransının şiddeti ile doğru orantılı şekilde BMI' inde arttığı tespit edildi (p=0.007).

Grafik I: Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı



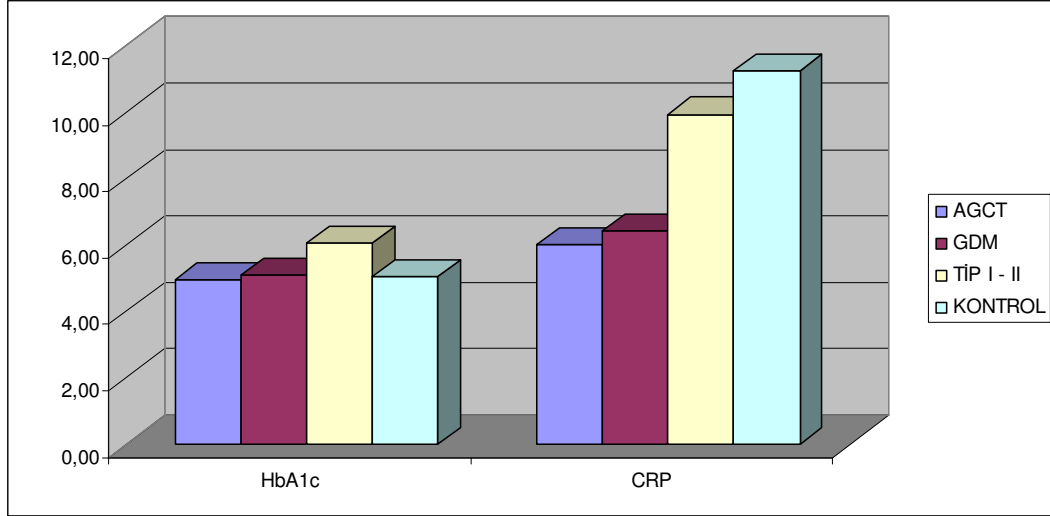
İkili karşılaştırma (Post Hoc Tests) da LSD (least significant difference) yöntemi ile yapılan değerlendirmede AGCT, GDM, Tip I-II DM grupları ile kontrol grubu arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırası ile $p=0.261, 0.182, 0.188$).

AGCT olan 32 hastanın ortalama HbA1c değeri 4.98 ± 0.39 (min 4.20-max 5.76), GDM olan 65 hastanın ortalama HbA1c değeri 5.10 ± 0.66 (min 3.6-max 7.8), Tip I-II DM olan 23 hastanın ortalama HbA1c değeri 6.05 ± 1.20 (min 3.79-max 7.84), kontrol grubunda olan 151 hastanın ortalama HbA1c değeri 5.05 ± 0.59 (min 2.94-max 6.70) olarak saptandı. Tip I-II DM olan hastaların HbA1c değerleri ile AGCT, GDM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, (p değerleri sırası ile $p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001$).

AGCT olan 32 hastanın ortalama CRP değerleri 6.03 ± 4.64 (min 2.92-max 23.00), GDM olan 65 hastanın ortalama CRP değeri 6.43 ± 3.95 (min 2.92-max 21.00), Tip I-II olan 23 hastanın ortalama CRP değeri 9.95 ± 7.23 (min 2.92-max 33.00), kontrol grubu olan 151 hastanın ortalama CRP değeri 11.26 ± 21.66 (min 2.92-max 40.0) olarak saptandı. Tüm hasta popülasyonunda yapılan karşılaştırmada gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.151$) (**Grafik II**).

Glukoz intoleransının derecesinden bağımsız olarak tüm hasta popülasyonunda BMI değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı ilişki tespit edildi ($r=0.159$, $p=0.009$).

Grafik II: HbA1c ve CRP Sonuçları



CAIMK'nın ortalama değeri AGCT grubunda 0.050 ± 0.01 (min 0.03-max 0.07), GDM grubunda 0.051 ± 0.011 (min 0.03-max 0.08), Tip I-II DM grubunda 0.059 ± 0.011 (min 0.03-max 0.08) ve kontrol grubunda 0.041 ± 0.009 (min 0.03-max 0.08) olarak saptandı (**Tablo 5, Grafik III**) ($p < 0.001$).

Tablo 5: Grupların HbA1c, CRP, CAIMK açısından değerlendirilmesi

	HbA1C	CRP	CAIMK
AGCT	4.98 ± 0.39	6.03 ± 4.64	0.050 ± 0.010
GDM	5.10 ± 0.66	6.43 ± 3.95	0.051 ± 0.011
TİP I - II	6.05 ± 1.20	9.95 ± 7.23	0.059 ± 0.011
KONTROL	5.04 ± 0.59	7.35 ± 6.25	0.042 ± 0.0009
p	<0.001	0.151	<0.001

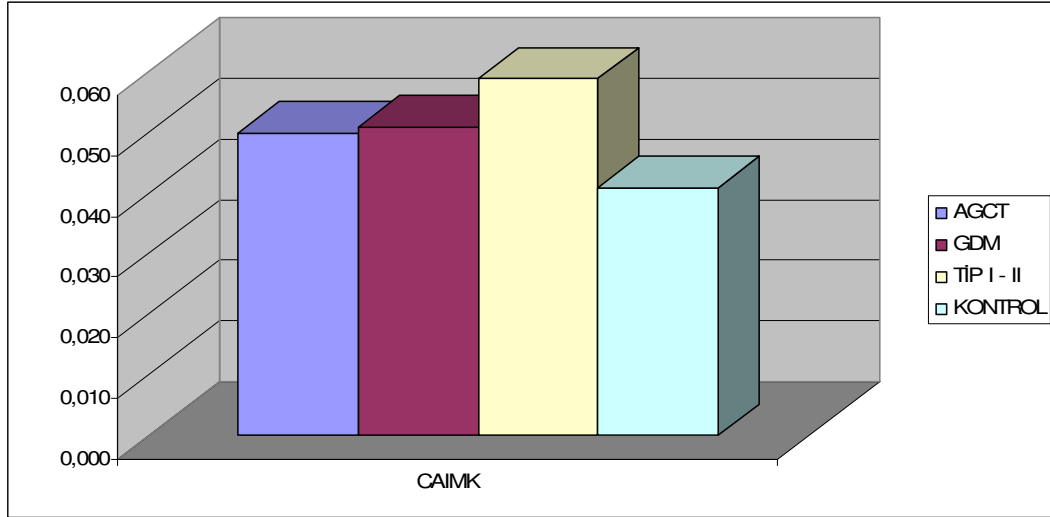
Değerler Ortalama ± Standart Deviasyon olarak girilmiştir.

Tabloda verilen p değerleri 4 grubun karşılaştırılması için olup $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak farklı gruplar;

HbA1C : AGCT-Tip I-II : $p < 0.001$; GDM-Tip I-II : $p < 0.001$; TİP I-II -Kontrol: $p < 0.001$

CAIMK : AGCT-Kontrol: $p < 0.001$; GDM-Kontrol: $p < 0.001$; TİP I-II -Kontrol: $p < 0.001$

Grafik III: Ölçülen İnternal Karotid Arter İntima Media Kalınlığı Sonuçları



CAIMK'nın yaş ile doğru orantılı olarak arttığı izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p = 0.036$).

CAIMK'nın 50 gr GTT ve HbA1c değerleri ile de doğru orantılı olarak arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. (sırası ile $p < 0.001$ ve $p=0.004$)

Her dört gruptan alınan venöz kan örneklerinden çalışılan LDL, HDL, VLDL, kolesterol, TG ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p değerleri sırası ile 0.46, 0.44, 0.66 , 0.65 , 0.44 , 0.31)
(Tablo 6)

Tablo 6: Grupların LDL, HDL, VLDL, Kolesterol, TG ve Fibrinojen Değerlerinin Dağılımı

	LDL	HDL	VLDL	KOLESTEROL	TG	FİBRİNOJEN
AGCT	131.91 ± 51.92	61.13 ± 10.37	47.81 ± 18.22	242.47 ± 57.48	231.72 ± 89.69	507.84 ± 134.99
GDM	142.37 ± 65.43	56.94 ± 12.34	47.52 ± 15.86	244.52 ± 59.55	246.06 ± 91.43	537.43 ± 133.57
TİP I - II	128.91 ± 38.53	61.22 ± 10.92	45.39 ± 21.53	236.35 ± 54.97	229.30 ± 107.60	520.48 ± 104.63
KONTROL	135.88 ± 59.46	58.02 ± 14.94	50.95 ± 17.95	240.24 ± 48.47	265.03 ± 100.62	499.59 ± 119.61
p	0.46	0.44	0.66	0.65	0.44	0.31

Değerler Ortalama ± Standart Deviasyon olarak girilmiştir.

Tabloda verilen p değerleri dört grubun karşılaştırması için olup $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

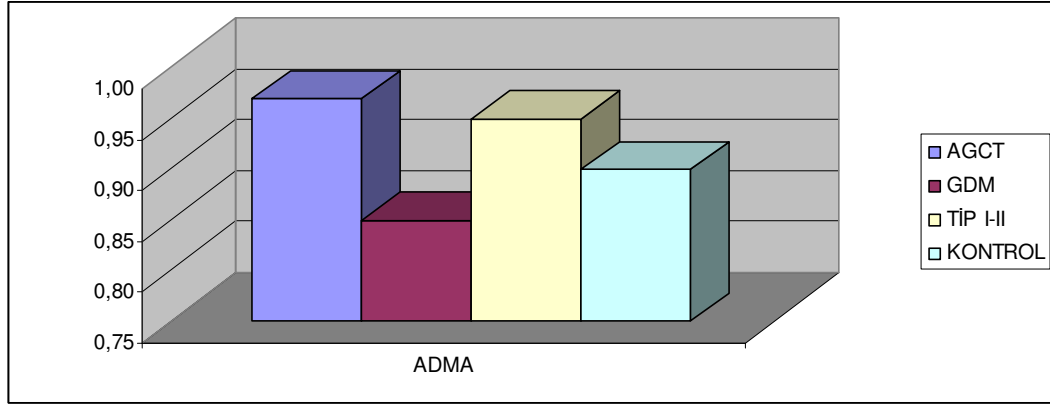
Ortalama ADMA seviyesi AGCT grubunda 0.978 ± 0.316 (min 0.70-max 2.00), GDM grubunda 0.854 ± 0.141 (min 0.57-max 1.40), Tip I-II DM grubunda 0.959 ± 0.271 (min 0.73-max 2.00) ve kontrol grubunda 0.906 ± 0.270 (min 0.00-max 2.00) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.097$). (**Tablo 7, Grafik IV**)

Tablo 7: ADMA Değerinin Gruplara Göre Dağılımı

	AGCT	GDM	TİP I-II	KONTROL	P
ADMA	0.97 ± 0.31	0.85 ± 0.14	0.95 ± 0.27	0.90 ± 0.27	0.097

Değerler Ortalama \pm Standart Deviasyon olarak girilmiştir.
 $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grafik IV: ADMA Değerinin Gruplara Göre Dağılımı



ADMA ile yaş, kilo, BMI, 50 gr GTT, HbA1c, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, TG, fibrinojen, CRP ve CAIMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Ortalama 50 gr GTT değeri AGCT grubunda 55.16 ± 11.60 (min 137-max 185), GDM grubunda 185.73 ± 33.68 (min 54-max 272), kontrol grubunda 110.77 ± 16.43 (min 50-max 140) saptandı. (**Tablo 8**).

Tablo 8:Tüm Grupların Ortalama 50 gr GTT Sonuçlarının Dağılımı

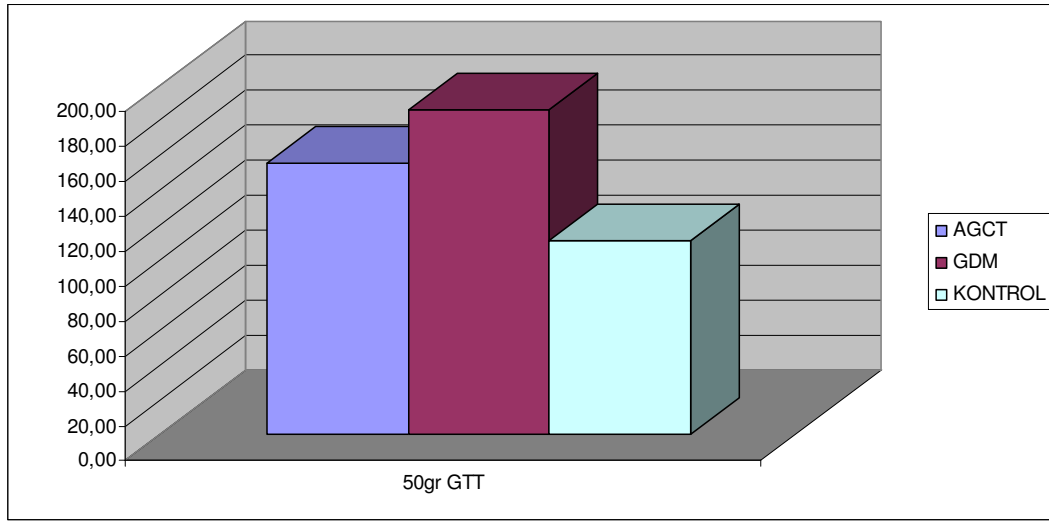
	50gr GTT
AGCT	155.16 ± 11.60
GDM	185.73 ± 33.68
KONTROL	110.77 ± 16.43

Değerler Ortalama ± Standart Deviasyon olarak girilmiştir.

p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tüm gruplar için p<0.05.

Grafik V : Tüm Grupların Ortalama 50 gr GTT Sonuçlarının Dağılımının Grafik Olarak Gösterimi



50 gr GTT ortalamaları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.0001$) (**Grafik V**). AGCT olup 100 gr OGTT yapılan 32 hastanın 29 tanesinin (%90) ortalama AKŞ değeri 83.17 ± 11.9 (min 66-max 118), GDM olan 65 hastanın 40 tanesine (%61) 100 gr OGTT yapılmış olup ortalama AKŞ değeri 105.38 ± 33.43 (min 72-max 230), 23 adet Tip I-II DM'lu hastanın ise AKŞ ortalama değeri 112.25 ± 20.59 (min 92-max 141) saptandı. AGCT, GDM ve tip I-II DM grupları arasında ortalama AKŞ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). AGCT olup 100 gr OGTT yapılan 30 hastanın 1. saat bakılan kan şekeri değeri ortalaması 153.07 ± 28.6 (min 78-max 195), 2. saat bakılan kan şekeri değeri ortalaması 122.97 ± 26.207 (min 74-max 213), 3. saat bakılan kan şekeri değeri ortalaması 87.37 ± 32.27 (min 43-max 191), GDM olup 100 gr OGTT yapılan 37 hastanın 1. saat bakılan kan şekeri değeri

ortalaması 202.22 ± 35.32 (min 88-max 263), 2. saat bakılan kan şekeri değeri ortalaması 178.43 ± 38.24 (min 67-max 277), 3. saat bakılan kan şekeri değeri ortalaması 210.75 ± 32.46 (min 168-max 247) olarak saptandı. AGCT ve GDM grupları arasında 100 gr OGTT 1. saat, 2. saat ve 3. saat kan şekeri değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (**Tablo 9, Grafik VI**).

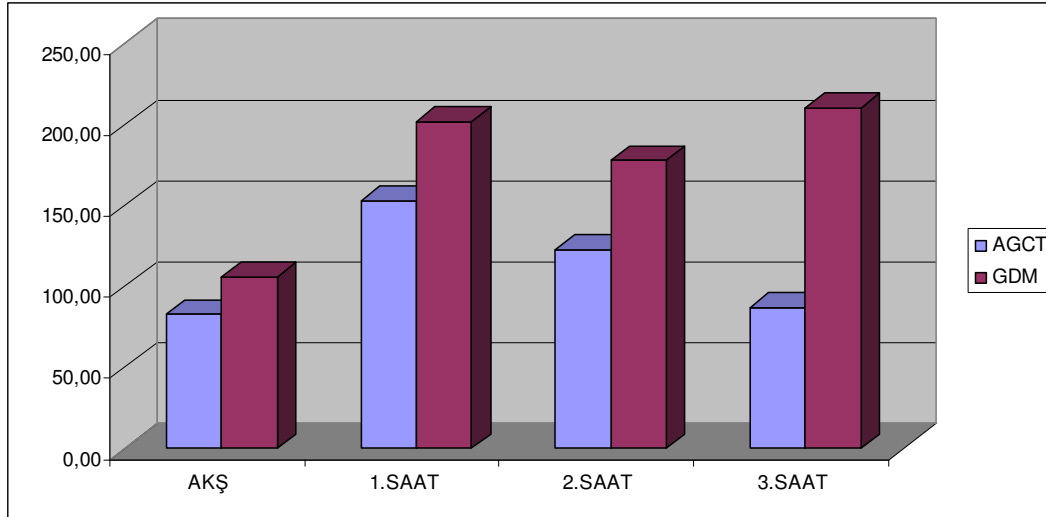
Tablo 9: Glukoz İntoleransı olan Hastalara Yapılan 100 gr OGTT Sonuçları Ortalamaları

	AKŞ	1.SAAT	2.SAAT	3.SAAT
AGCT	83.17 ± 11.9	153.07 ± 28.6	122.97 ± 26.20	87.37 ± 32.77
GDM	105.98 ± 33.43	202.22 ± 35.32	178.43 ± 38.24	210.75 ± 32.46
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Değerler Ortalama \pm Standart Deviasyon olarak girilmiştir.

$p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grafik VI: Glukoz İntoleransı olan Hastalara Yapılan 100 gr OGTT Sonuçları Ortalamalarının Grafik Olarak Gösterimi



AGCT, GDM ve Tip I-II DM olan hastaların hastaneye yatırılarak günde sekiz kez bakılan kan şekeri değerlerinin ortalaması değerlendirmeye alındı. AGCT olan 32 hastanın OKŞ değeri 88.53 ± 8.91 (min 74-max 112), GDM olan 65 hastanın OKŞ değeri 92.60 ± 10.60 (min 78-max 131), Tip I-II DM olan 23 hastanın OKŞ değeri 102.04 ± 17.19 (min 78-max 133) saptandı. Gruplar arasındaki OKŞ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

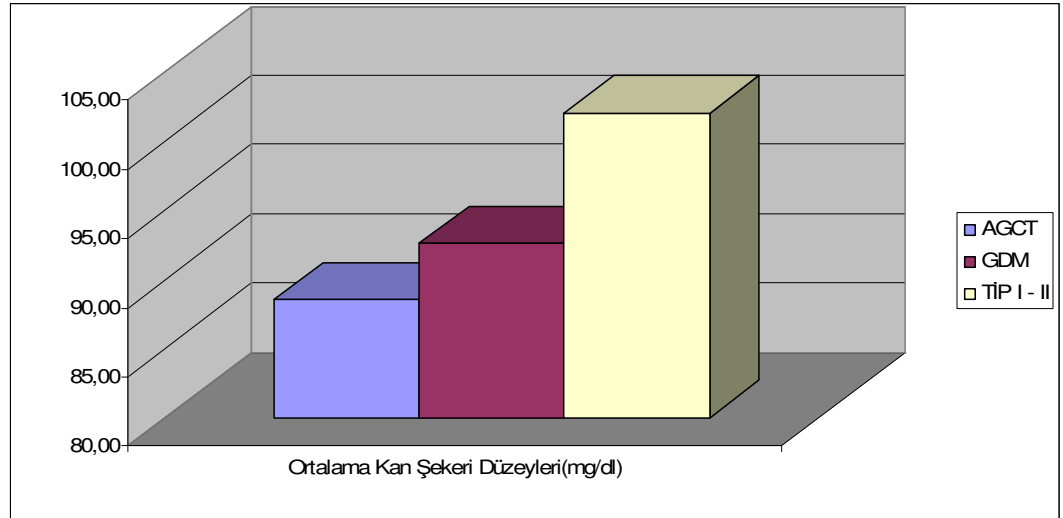
($p < 0.001$) İkili karşılaştırmada AGCT ile Tip I-II DM arasındaki fark ve GDM ile Tip I-II DM arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (sırası ile $p < 0.001$ - $p = 0.001$) (**Tablo 10-Grafik VII**).

Tablo 10: 50 gr GTT >140 Olan Hastaların Ortalama Kan Şeker Değeri Sonuçları

	OKŞ
AGCT	88.53 ± 8.91
GDM	92.60 ± 10.60
TİP I - II	102.04 ± 17.19
p	<0.001

Değerler Ortalama ± Standart Deviasyon olarak girilmiştir.
 $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grafik VII: 50 gr GTT Sonucu>140 Olan Hastaların Ortalama Kan Şeker Değeri Sonuçlarının Grafik Olarak Gösterimi



AGCT tespit edilen 32 hastadan 17'sinde (%53.1), GDM olan 65 hastanın 32'inde (%49.2), Tip I-II olan 23 hastanın 6'sında (%26.1), kontrol grubu olan 151 hastanın 111'ünde (%73.5) ailede diyabet öyküsü saptanmadı (**Tablo 11**).

Tablo 11: Tüm Gruplarda Ailede Diabet Öyküsünün Sorgulanması

	AİLE ÖYKÜSÜ VAR SAYI (%)	AİLE ÖYKÜSÜ YOK SAYI (%)
AGCT	15 (%46.9)	17 (%53.1)
GDM	33 (%50.8)	32 (%49.2)
TİP I - II	17 (%73.9)	6 (%26.1)
KONTROL	40 (%26.5)	111 (%73.5)

AGCT olan 32 hastanın 2 tanesinde (%6.3), GDM olan 65 hastanın 11'inde (%17.2), Tip I-II olan 23 hastanın 5'inde (%21.7), kontrol grubu olan 151 hastanın 14'sinde (%9.3) makrozomik bebek öyküsü olduğu tespit edildi. (**Tablo 13**).

Tablo 12: Tüm Gruplarda Makrozomik Bebek Öyküsü Varlığının Sorgulanması

	MAK.BEBEK ÖYKÜSÜ VAR SAYI (%)	MAK.BEBEK ÖYKÜSÜ YOK SAYI (%)
AGCT	2 (%6.3)	30 (%93.8)
GDM	11 (%17.2)	53 (%82.8)
TİP I - II	5 (%21.7)	18 (%78.3)
KONTROL	14 (%9.3)	137 (%90.7)

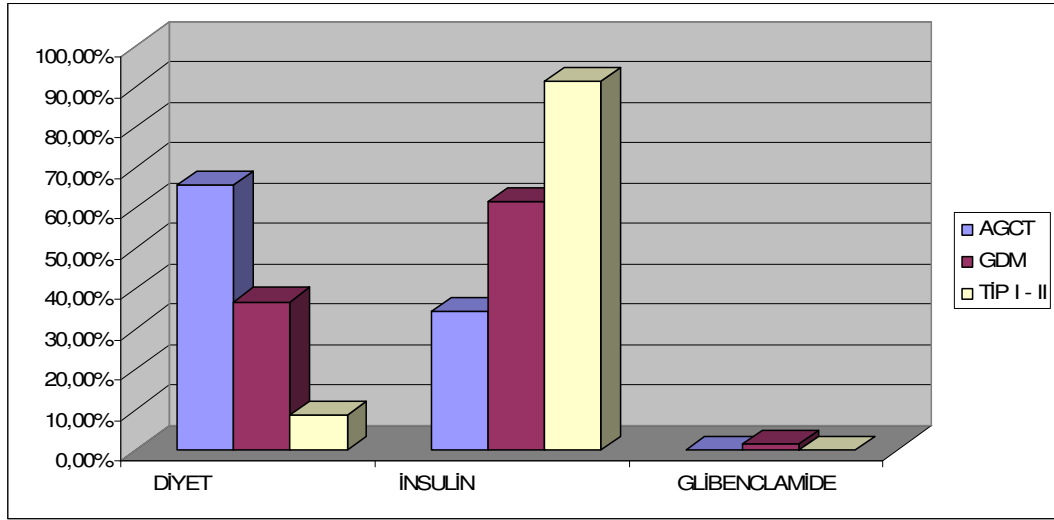
AGCT olan 32 hastanın 3'ünde (%9.4), GDM olan 65 hastanın 6'sında (%9.4), Tip I-II DM olan 23 hastanın 6'sında (%26.1), kontrol grubu olan 151 hastanın 6'inde (%4.0) önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü olduğu saptandı. Pearson Chi-Square testine göre p değeri 0.003 tespit edilmiş olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

AGCT olan 32 hastadan 21 tanesi (%65.6) diyetle tedavi edilirken, 11 tanesi (%34.4) insülin ile tedavi edildi ve hiçbirinde glibenclamide kullanılmadı. GDM olan 65 hastadan 24'ünde (%36.9) diyetle tedavi edilirken, 40 tanesi (%61.5) insülinle, 1 tanesi (%1.5) glibenclamide ile tedavi edildi. Tip I-II DM olan 23 hastadan 2 tanesi (%8.7) diyetle, 21 tanesi (%91.3) insülinle tedavi edildi ve olguların hiçbirinde glibenclamide kullanılmadı. (**Tablo 13-Grafik VIII**)

Tablo 13:Grupların Tedavi Şekillerinin Değerlendirmesi

	TEDAVİ		
	DİYET SAYI-(%)	İNSULİN SAYI-(%)	GLİBENCLAMİDE SAYI-(%)
AGCT	21-(%65.6)	11-(%34.4)	0-(%0)
GDM	24-(%36.9)	40-(%61.5)	1-(%1.5)
TİP I - II	2-(%8.7)	21-(%91.3)	0-(%0)

Grafik VIII: Grupların Tedavi Şekillerinin Grafikselsel Değerlendirmesi



TARTIŞMA

İlk kez gebelik döneminde başlayan veya farkedilen, gebelik sonrasında devam edip etmediğinden ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığından bağımsız olarak, tespit edilen glukoz intoleransına GDM denir. Tüm gebeliklerin %7'si GDM ile komplike olurken, bu oran incelenen populasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak %1-14 arasında değişebilmektedir (11, 12, 13). Cerrahpaşa Tıp fakültesinde gestasyonel diyabet görülme oranı %3 (101), Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesinde %5 (102), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde % 6,2 (103) iken merkezimizde tespit edilen oran ise %8 dir. Gebelik

sırasında ortaya çıkan fetal ve plasental hormonlar annenin glukoz düzeylerinin kontrolünde ve insülinin anabolizan etkisinde önemli değişikliklere yol açarak diabetojenik etki gösterirler. Gebeliğin insülin direnci ile seyreden bir süreç olduğu ve gebelerin büyük çoğunluğunun bu süreci normal glukoz toleransı ile geçirdikleri iyi bilinmektedir. Bununla beraber gebelerin bir bölümü ise, bu süreçte farklı düzeyde glukoz intoleransı yaşamaktadır. Bu gebelik nedenli glukoz intoleransının sebebi tam olarak bilinmese de karbonhidratların insüline duyarlılıklarının azalmış olması veya düşük insülin cevabı ve beta hücre disfonksiyonu başlıca suçlanan faktörlerdir (104).

Gebelikte diabetes mellitus, anne ve fetus açısından önemli komplikasyonlar oluşturma riski açısından dikkatli ve bilinçli bir şekilde izlemi gerektirir. Obstetrik izlemde amaç en uygun düzeyde maternal ve fetal prognozu iyileştirmek ve olası risklere karşı koruyucu tedbirleri almaktır (56).

Gebelik diabeti ve gebelik öncesi diabet, insülin rezistansından kaynaklanan aterosklerotik bir hastalıktır ve temelde eşlik eden neden endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonunun, aterosklerozun ve aterosklerozun geç komplikasyonlarının erken belirteci olduğu düşünülmektedir. Artmış ADMA düzeyinin, endotelial disfonksiyon gözlenen gebelik diyabeti ve gebelik öncesi diyabetik hastalarda patogeneizde önemli rol oynadığı ve CAIMK artışının endotelial disfonksiyonun erken morfolojik ve fonksiyonel markerı olduğu saptanmıştır (4).

Çalışmamızda her dört grupta yer alan gebeler yaş faktörü açısından farklı bulunmamıştır. AGCT grubunun yaş ortalaması 30.94 ± 6.16 olup 32 hastanın 25 tanesi (%78) 25 yaş ve üzerinde, GDM grubunun yaş ortalaması 33.5 ± 6.31 olup 65 hastanın 61 tanesi (%93) 25 yaş ve üzerinde, Tip I-II DM grubunun yaş ortalaması 33.91 ± 4.89 olup 23 hastanın hepsi (%100) 25 yaş ve üzerinde tespit edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32.21 ± 5.57 olarak saptanmıştır. ADA (18) ve ACOG (105) tarafından önerilen 25 yaş üzerine selektif tarama yapılması önerisini bu sonuç desteklemektedir. Bu yaşın altında yapılan çalışmalarda GDM tespit edilme duyarlılığının düşük olduğu tespit edilmiştir. Solomon ve arkadaşlarının (106), 14613 gebeyi kapsayan çalışmalarında olguların hepsi 25 yaşın üzerindedir. Ateroskleroz riski ve CAIMK artışının yaş ile artan oranda tespit edilmesi nedeniyle kontrol grubu ile

hasta grubu arasındaki yaş ortalamasını eşitlemek amacı ile 120 hasta grubuna karşılık çalışmaya 151 adet kontrol hastası alınmıştır.

Buchanan ve arkadaşlarının (107) ve Metzger ve arkadaşlarının (108) yapmış oldukları çalışmalarda BMI yüksekliğinin GDM için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubuna göre AGCT, GDM ve Tip I-II diabet grubunun BMI değerleri yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil olunan gebelik haftasındaki BMI yüksekliği ile glukoz intoleransının şiddetinin doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Kafkaslı ve arkadaşlarının 254 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada gebelik öncesi BMI ile açlık glukoz ve insülin değerleri doğru orantılı bulunmuştur (109). Bu bulgular ışığında, BMI yüksekliğinin glukoz intoleransı şiddetinde artış meydana getiren bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda aile öyküsü varlığı en fazla Tip I-II DM grubunda (%73), sonra sırası ile GDM grubunda (%50), AGCT grubunda (%46), en düşük ise kontrol grubunda (%26) saptanmıştır. AGCT olan 32 hastanın 3'ünde (%9.4), GDM olan 65 hastanın 6'sında (%9.4), Tip I-II DM olan 23 hastanın 6'sında (%26.1), kontrol grubu olan 151 hastanın 6'inde (%4.0) gestasyonel diyabet öyküsü olduğu saptanmıştır. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalıştay konferansında kararlaştırılan GDM'i saptamada risk değerlendirmesine göre Önerilen tarama stratejisinde Aile öyküsü ve daha önceki gebeliğinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü varlığı hastayı yüksek riskli gruba sokmaktadır (110).

Bu bulgular dikkate alındığında ileri yaş (> 25 yaş), BMI yüksekliği, ailede diyabet öyküsü ve GDM öyküsü varlığının risk faktörü olduğunun ispatıdır.

Kontrol, AGCT ve GDM gruplarının 50 gr GTT sonunda elde edilen 1. saat kan şekeri değerleri karşılaştırılmış, sırası ile yüksekten düşüğe doğru şu şekilde sıralanmaktadır; GDM, AGCT ve kontrol grubu. AGCT grubunun GDM grubundan daha hafif şiddette, ancak bu iki grubun kontrol grubundan çok daha şiddetli olmak üzere glukoz intoleransına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. AGCT grubunun %34'ü insülin ile tedavi gerektirirken GDM grubunun %61.5'i insülin ile tedavi gerektirmektedir. GDM grubunda glukoz intoleransının AGCT grubundan daha şiddetli olması nedeniyle, kan şekeri kontrolü daha zor

sağlanabilmektedir. Bu nedenle GDM grubunda insülin ihtiyacı gösteren gebe sayısı daha fazladır.

Çalışmamızda glukoz intoleransının şiddeti ile bağımlı olarak, intoleransın şiddeti arttıkça CAIMK artmaktadır yani en kalın Tip I-II DM grubunda, sonra GDM grubunda ve AGCT grubunda ise daha düşük ancak normalden yüksek olarak tespit edilmiştir.

ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) grubunun yaptığı çalışmada karotid arter intima media kalınlığının diyabetli grupta, kontrol grubundan 0.07 mm daha kalın olduğu bulunmuştur (111). Yine ARIC grubunun 15800 kişi üzerinde yaptığı başka bir çalışmada; diyabetin karotid arter intima media kalınlığını artırdığı gösterilmiştir (112). E.Tarım ve arkadaşlarının 40 GDM ve 40 sağlıklı gebe (kontrol grubu) üzerinde yaptığı çalışmada yaş, BMI, 50 gr GTT ve AKŞ ile CAIMK 'nın doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (113). Fujiwara Sue ve arkadaşlarının 119 tip II DM' lu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada CAIMK' nın, insülin rezistansı ile ilişkili olup ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir ve intima media kalınlığının diyabetik hastalarda arttığı bildirilmiştir(114).

AIR grubunun yaptığı çalışmada, abdominal obesitenin karotid arter duvar kalınlığını artırdığı ortaya konmuştur (111). Andreas Melidonis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BMI ile karotis arter duvar kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (115). Bizim çalışmamızda ise BMI ile CAIMK 'nın doğru orantılı olarak arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Kişideki aterosklerotik sürecin belirleyicisi olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlıkları yaş faktörü ortadan kaldırılarak (HT, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferel damar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılarak) AGCT, GDM ve tip I-II DM ile kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. CAIMK artışı hasta yaşı ve süresi ile ilişkilidir. DM' un ateroskleroz için güçlü bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (116, 117, 118). Bizim çalışmamızda da yaş ile CAIMK arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda CAIMK' nın 50 gr GTT ve HbA1c değerleri ile doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Yani glukoz intoleransının şiddeti ile bağımlı olarak, intoleransın şiddeti arttıkça CAIMK artmaktadır; en kalın Tip I-II DM grubunda, sonra GDM grubunda ve AGCT grubunda ise daha düşük ancak normalden yüksek olarak tespit edilmiştir.

Diabet tanısı ile birlikte CAIMK değerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin oluşması bu fikri güçlendirmektedir. E.Tarım ve arkadaşlarının 40 GDM ve 40 sağlıklı gebe (kontrol grubu) üzerinde yaptığı çalışmada GDM grubunda CAIMK kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca CAIMK' nın maternal yaş, BMI, 50 gr glukoz tolerans testi açlık ve 1. saat plazma glukoz seviyesi artışı ile doğru orantılı olduğu ve arttığı izlenmiştir (113). . Sonuç olarak, glukoz intoleransının derecesi arttıkça karotis arter gibi orta çaplı damarlardaki aterosklerotik değişikliklerin derecesi artmaktadır.

Bu bulgular dikkate alındığında ileri yaş (> 25 yaş), BMI yüksekliği, makrozomik bebek öyküsü, ailede diyabet öyküsü ve GDM öyküsü varlığının risk faktörü olduğunun ispatıdır.

CAIMK değerlerinin, klinik önemi 2003 yılında Dr.Hunt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortaya konmuştur(119). Artmış CAIMK değerinin kişide diyabeti predikte edebileceğini, klinik olarak diyabet tanısı henüz almamış hastalarda aterosklerotik değişikliklerin başlayabileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada prediyabetikler ile diyabet tanısı alan hastalar arasında total kolesterol, TG ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. E.Tarım ve arkadaşlarının 40 GDM ve 40 sağlıklı gebe (kontrol grubu) üzerinde yaptığı çalışmada plazma total kolesterol, HDL, LDL seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (113). Bizim çalışmamızda da diyabet tipi ile LDL, VLDL, HDL, Total kolesterol ve TG değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında fibrinojen ve CRP değerleri açısından farkın anlamlı olmaması nedeniyle inflamatuvar marker olan fibrinojen ve CRP ile diğer bir marker olan CAIMK arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Oysa ki Asoy ve arkadaşlarının 103 diyabetik ve 26 kardiyovasküler hastalığı olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada inflamatuvar markerlar olan CRP ve fibrinojen değeri ile ayak bileği intima media kalınlığına bakılarak CRP ve fibrinojen düzeyi ile intima media kalınlığının doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (120).

Çalışmamızda glukoz intoleransının derecesinden bağımsız olarak BMI değerleri ile CRP değerlerinin doğru orantılı olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Ravi Retnakaran ve arkadaşları 180 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları oral glukoz testi – gebelik BMI sonuçlarına göre; Normal glukoz tolerans testi (BMI < 25 kg/m²), normal glukoz tolerans testi (BMI ≥ 25 kg/m²), glukoz testinde bir değeri yüksek olanlar ve GDM grubu olmak üzere dört grubu ayırmışlardır. Bu gruplarda bakılan CRP değeri en yüksek BMI ≥ 25 kg/m² olup normal glukoz tolerans testi, sonra GDM, glukoz testinde bir değeri yüksek olanlar, sonra normal glukoz tolerans testi (BMI < 25 kg/m²) olarak saptanmıştır. Buna göre CRP, glukoz toleransından daha çok BMI ile ilişkili bulunmuştur (121). Çalışmamıza benzer şekilde A.Karaer ve arkadaşlarının 31 adet polikistik over sendromu olan ve 31 adet yaş ve BMI yönünden eşleştirilmiş kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada insülin sensitivitesi ile serum CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir. Oysa ki bilinen klasik bilgiye göre hepatik insülin direnci CRP gibi akut faz reaktanlarının artışına neden olmaktadır (122).

NOS inhibitörü olan ADMA, endojen anti-angiogenik bir faktördür ve plazma ADMA seviyesindeki ufak yükselmeler bile, özellikle diyabetik ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Ancak plazma ADMA seviyesindeki yükselmenin mi endotel disfonksiyonuna neden olduğu, yoksa endotel disfonksiyonunun mu ADMA seviyelerini artırdığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Diyabetik hastalarda çeşitli mekanizmalarla gelişen NO metabolizmasında bozulma sonucunda endotelyal disfonksiyon gelişmektedir. Tip I ve II diyabetli hastalarda ADMA konsantrasyonunun artmış olduğu (74), hipergliseminin ADMA oranını artırdığı (75) ve Tip II diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolle ADMA seviyesinin azaltılarak antiaterojenik etki sağlanabileceği gösterilmiştir (31). Çalışmamızda ise gruplar arasında ADMA konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların kolesterol paneline bakılmasının amacı kolesterol değerleri ile ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır. Bode-Böger ve arkadaşları yüksek kolesterol düzeyine sahip tavşanlarda ADMA plazma konsantrasyonlarının arttığını göstermişlerdir ve bu hayvan modellerinde ateroskleroz plaklarının çok erken evrede meydana geldiğini öne

sürmüşlerdir. Yine Bode – Böger ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek kolesterolü olan aterosklerozisli insanların plazma ADMA konsantrasyonlarını ölçmüşler ve yüksek bulmuşlardır. Yaşlı hastalarda, periferik damar hastalığı, aterosklerozisi olan hastalarda ADMA seviyeleri çok daha yüksek bulunmuş. ADMA konsantrasyonlarının hipertansif, konjestif kalp yetmezliği ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (79). Bizim çalışmamızda ise ADMA ile yaş, kilo, BMI, 50 gr GTT, HbA1c, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, TG, fibrinojen, CRP ve CAIMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak yaş ortalamasına bakıldığında taramanın 25 yaş ve üstü gebelere yapılması gerektiği, yüksek BMI değerleri, gestasyonel diyabet ve aile öyküsünün varlığı glukoz intoleransı için predispozan bir faktör olup BMI yükseldikçe glukoz intoleransının şiddetinin arttığı tespit edilmiştir. CAIMK, yaş ve artan glikoz intoleransının şiddeti ile doğru orantılı artmakta olup, ADMA ve kolesterol panel parametreleri ise bu faktörlerden bağımsız olarak tespit edilmiştir. CRP ise aynı şekilde diğer parametrelerden bağımsız olup BMI ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi gebe polikliniğine Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında başvuran 24-28 . gebelik haftaları arasında olan 271 gebe değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebeliklerin çoğul gebeliğinin, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, sistemik hastalık, polikistik over hastalığı öyküsünün olmamasına dikkat edilerek, olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan testler sonucunda gebeler GDM, AGCT, Tip I-II DM ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. GDM grubu 50 gr GTT \geq 140 olanlara 100 gr OGTT yapılarak iki değer anormal olan hastalardan oluştu, AGCT grubu 50

gr GTT \geq 140 olup 100 gr OGTT normal olan hastalardan, Tip I-II DM grubu daha önceden bilinen aşikar diyabeti olan hastalardan, kontrol grubu ise 50 gr GTT $<$ 140 olup normal glukoz toleransı gösteren gebelerden oluştu.

Grupların hepsinden alınan venöz kan örneklerinden HbA1c, LDL, VLDL, HDL, TG, total kolesterol, fibrinojen, CRP, ADMA, değerleri çalışıldı. Kardiyoloji ABD. tarafından her hastanın internal karotid arter intima – media kalınlığına bakılarak kaydedildi.

1. GDM'nin bulunduğumuz populasyonda görülme oranının %8 olduğu göz önüne alınarak yapılan power analizi ile çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum hasta sayısı 112 tespit edildi. CAIMK, yaş ile beraber artan bir parametre olduğu için çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının eşit olması planlanarak 120 hasta grubuna karşılık,151 kontrol grubu hastası alındı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı saptanmayarak istenilen amaca ulaşıldığı tespit edildi.

2. Her dört grup aile öyküsü yönünden değerlendirildiğinde en yüksek aile öyküsü varlığı Tip I-II DM grubunda (%74), sonra sırası ile GDM (%50) ve AGCT (%40.9) gruplarında saptanmıştır. En düşük aile öyküsü varlığı ise %26.4 ile kontrol grubunda tespit edilmiştir.

3. Her dört gruba bakıldığında en sık makrozomik bebek öyküsü Tip I-II DM grubunda saptanmıştır.

4. Her dört gruba bakıldığında en sık GDM öyküsü Tip I-II DM grubunda olup (%26), sonra AGCT ve GDM grubunda eşit (%9.4), en az ise kontrol grubunda (%4) saptanmıştır.

5. Hastaların kg/m^2 formülüne göre hesaplanan BMI değerleri glukoz intoleransının şiddeti ile orantılı olarak en yüksek BMI değeri Tip I-II DM, sonra GDM, sonra AGCT ve en düşük ise kontrol grubunda saptanmıştır ve yaş arttıkça BMI değeri de artış gösterir.

6. AGCT, GDM ve Tip I-II DM gruplarında bakılan ortalama kan şeker değerlerinin Tip I-II DM grubunda en yüksek, sonra GDM grubuna, en düşük ise AGCT grubuna izlendi.

7. Her dört gruba bakıldığında en çok insülin tedavisine ihtiyaç duyan grup Tip I-II DM grubu olup, sonra GDM grubu gelmektedir. En az insülin tedavisine ihtiyaç duyup kan şekeri diyetle regüle olan grup ise AGCT grubu olarak saptandı.

8. Her dört grubun HbA1c eğerlerine bakıldığında AGCT grubunda en düşük HbA1c değeri saptanmış olup en yüksek ise Tip I-II DM grubunda saptanmıştır.

9. Her dört grubun CRP değerlerinde beklenenin aksine en yüksek kontrol grubunun ortalaması saptanmış olup en düşük ortalama CRP değeri ise AGCT grubunun olduğu tespit edildi.

10. CAIMK, yaş arttıkça doğru orantılı olarak artış göstermektedir.

11. Glukoz intoleransının şiddeti arttıkça CAIMK artmaktadır.

12. Her dört grubun bakılan CAIMK değerlendirildiğinde en yüksek ortalama değer Tip I-II DM grubunda saptanmış olup, sonra sırası ile GDM ve AGCT grupları gelmekte olup en düşük ortalama değer ise kontrol grubunda saptanmıştır.

13. ADMA yaş, BMI, 50 gr GTT, HbA1c, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, TG, fibrinojen, CRP ve CAIMK dan bağımsız bir parametredir.

14. Her dört gruba bakıldığında fibrinojen değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen en yüksek fibrinojen değerleri GDM grubunda saptanmıştır, sonra sırası ile Tip I-II DM ve AGCT grubu gelmektedir. En düşük fibrinojen değeri ise kontrol grubunda saptanmıştır.

15. Her dört grubun bakılan HDL, LDL, VLDL, Total kolesterol, TG düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak gebelik ve gebelik öncesi diabet aterosklerotik bir hastalık olup temel patolojide rol oynayan endotel disfonksiyonu kardiyovasküler sistemi ilgilendiren diabetes mellitus gibi bir çok hastalığın en önemli parçasıdır. Tüm dünya çoğu merkez tarafından normal olarak kabul edilen, bir sınıflandırmaya dahil edilmeyen ve herhangi bir tedavi rejimi önerilmeyen gebe grubu olarak değerlendirilen AGCT grubu, GDM grubuna göre daha hafif şiddette ancak normal grup ile karşılaştırıldığında daha şiddetli glukoz intoleransına sahip

olduğu ve bu grupta da aterosklerotik sürecin geliştiği tespit edilmiştir. Kardiyovasküler tutulumun ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmak zorunda kalmaktadır. Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteryel duvarda bir çok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskleroza erken önemde teşhis etmemize yardımcı olabilmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde tespit edilen intima media kalınlığı artışı tedavinin palyatif olmasından çok nemeye yönelik olmasına yardımcı olacaktır.

ÖZET

GEBELİKTE DİABETES MELLİTUSA BAĞLI ATEROSKLEROZ EĞİLİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Aterosklerotik bir süreç olan diabetin farklı tiplerinde erken endotelyal disfonksiyon göstergelerinden olan serum ADMA düzeyi ve internal karotid arter intima media kalınlığını değerlendirerek erken dönemde aterosklerozun saptanmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi gebe polikliniğine 2008 Eylül - 2009 Eylül tarihleri arasında başvuran

24-28 haftalar arasında 50 gr GTT yapılmış 18-48 yaş arası, 120 adet gebelik ve gebelik öncesi diabet tanısı alan ve 151 adet 50 gr GTT testi yapıp sonucu normal olarak saptanan kontrol grubu olmak üzere toplam 271 adet gebe çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebeliklerin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, sistemik hastalık, polikistik over hastalık öyküsü ve çoğul gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygulanan testler sonucunda hastalar; AGCT, GDM, Tip I-II DM ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Her dört grup demografik veriler, GTT ve OGTT sonuçları, ortalama kan şeker değerleri, ultrasound ölçümleri, HbA1c, inflamatuvar markerler, lipid profilleri ve erken aterosklerotik belirteçler olan ADMA ve CAIMK açısından değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar BMI değerleri yönünden karşılaştırıldığında BMI değerinin glukoz intoleransı derecesi ile arttığı, en yüksek ortalama BMI değerleri Tip I-II DM, en düşük ise kontrol grubunda saptandı. Yaşla beraber BMI' in arttığı tespit edildi. CRP değerleri beklenenin aksine en yüksek kontrol grubunda saptanmıştır. Her dört grubun karşılaştırılan ortalama kan şeker değerleri en yüksek Tip I-II DM grubunda saptanmış olup, sonra GDM, en düşük ise AGCT grubunda izlenmiştir. En çok makrozomik bebek öyküsüne Tip I-II DM grubunda rastlanmıştır. Her dört gruba bakıldığında en çok GDM öyküsüne Tip I-II grubunda rastlanmış olup en az kontrol grubunda rastlanmıştır.

En sık aile öyküsüne Tip I-II DM grubunda rastlanmış olup en düşük aile öyküsü varlığı ise kontrol grubundadır.

En çok İnsülin tedavisine ihtiyaç duyan grup olarak Tip I-II DM grubu saptanmış olup en az ise AGCT grubu insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır.

Her dört grubun bakılan CAIMK değerlerinden en yüksek Tip I-II DM grubunda saptanmış olup glukoz intoleransının derecesi ile orantılı olarak azalıp sırasıyla GDM, AGCT ve en düşük değer ise kontrol grubunda saptanmıştır yani 50 gr GTT ve HbA1c ile CAIMK'ın doğru orantılı olarak arttığı tespit edildi. Aynı zamanda CAIMK 'nın yaşla doğru orantılı olduğu izlendi.

İnflamatuvar markerlardan fibrinojen değerleri en yüksek GDM grubunda rastlanmış olup en düşük değerler ise kontrol grubunda saptanmıştır.

Gruplar arasında ise HDL, LDL, VLDL, Total kolseterol ve TG düzeyleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır.

ADMA ile yaş, kilo, BMI, 50 gr GTT,HbA1c, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, TG, fibrinojen, CRP ve CAIMK arasında ilişki olmadığı tespit edildi.

Tartışma: Glukoz intoleransının şiddeti ile orantılı olarak aterosklerotik sre de şiddetlenmekte olup karotid arter intima-media kalınlığında artışın ise endotelyal disfonksiyonun erken morfolojik ve fonksiyonel belirteci olduğu saptanmıştır.

SUMMARY

ATHEROSCLEROSIS TENDENCY IN PREGNANCY AND DIABETICS

Aim: The aim of this study is to predict the atherosclerosis in GDM patients or patients with DM before pregnancy by using serum ADMA level and carotid intima media thickness which are the early markers of endothelial dysfunction.

Materials-Methods: The study was conducted between September 2008- September 2009. Participants were recruited from the Obstetrics Polyclinics of Inonu University Faculty of Medicine, TOTM. Two hundred and

seventy one pregnant with the age 18-48 were taken into the study, 120 of which diagnosed as GDM by using 50 gr OGCT between 20-28 gestational weeks, diabetes melitus before pregnancy and 151 control group patients whose 50gr OGCT tests were normal.

Subjects with cardiovascular diseases, HT, PCOS, and multiple pregnancy were excluded. Patients were divided into four groups; AGCT, GDM, Type I-II DM and the control group. Every group was assessed for its demographic properties, OGCT results, mean blood glucose levels, USG measurements, HbA1c levels, inflammatory markers, lipid profiles, ADMA and CAIMT which are the early atherosclerotic indicators.

Results: Mean age was similar between groups ($p>0.05$). It was shown that BMI level was increased with the degree of glucose intolerance. While Type I-II DM group had the highest mean BMI level, the control group had the lowest. Surprisingly CRP levels were the highest in control group. Type I-II group's mean blood glucose levels were higher than GDM group. The lowest mean blood glucose levels of all was AGCT.

Macrosomic infant history was most frequently seen in type I-II DM group. While GDM history was most frequently seen in type I-II DM group, it was seen least in control group. Insuline treatment most needed in type I-II group and least needed in AGCT group. A positive correlation was found between the degree of glucose intolerance and CAIMT. CAIMT was measured highest in Type I-II group; followed by GDM, AGCT and control group. Serum fibrinogen level was highest in the GDM group and lowest in the control group. HDL, LDL, VLDL, total cholesterol and TG levels were similar in all groups.

Discussion: By this we concluded that atherosclerotic process was accelerated in correlation with the degree of glucose intolerance and ADMA had a critical role in the pathogenesis of the endothelial dysfunction which was seen in patients with GDM or DM before pregnancy. Increase in the CAIMT is an early morphologic and functional marker of endothelial dysfunction.

KAYNAKLAR

1. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, The Epidemiology of diabetes pregnancy 1995,18:1029- 33
2. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 87- 98.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes, ACOG Pract Bull 2001; (30)
4. Ahmet Soylu, Mehmet S. Ülgen, Mehmet Akif Düzenli, Antidiabetic Treatment in Diabetic patients with coronary artery disease, Eur J Gen Med 2007; 4(4) :190- 198

5. Stevan G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, *Obstetri/Normal ve Sorunlu Gebelikler*, 5. Edition, Bölüm 37, sayfa 979.
6. F.Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry c. Gilstrap III, John C. Hauth, Katherine D. Wenstrom, *Williams Doğum Bilgisi*, 21. Baskı, Bölüm 51, sayfa 1360.
7. Stevan G.Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, *Obstetri/Normal ve Sorunlu Gebelikler*, 5. Edition, Bölüm 37, sayfa 980- 989
8. Carstensen LL, Frost- Lansen K, Fulgeberg S, Nerup J: Does Pregnancy influence The prognosis of uncomlicated insulin-dependent diabetes? *Diabetes Care* 5:1, 1982.
9. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, et al: Myocardial infarction during pregnancy in a patient with Class R/F diabetes mellitus: A case report and review of literature on class H IDDM. *Obstet Gynecol Surv* 51: 437, 1997.
10. Hare JW: Maternal complications. In Hare JW (ed): *Diabetes complicating pregnancy. The Joslin Clinic Method*. New York, Alan R Liss, 1989, p 96.
11. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *DiabetesCare* 2004; 27 Suppl 1: 88- 90.
12. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva: Tech Report Series 646. WHO, 1980.
13. Myles Wolf, Jenny Sauk, Anand Shah, et al. İnflamation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27(1): 21-7
14. Çorakçı A. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tedavisi. Koloğlu S, *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Ankara: Medical Network 1996.
15. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diyabetes* 1964; 13: 278-285.
16. F.Gary Cunningham, Norman F.Gant, Kenneth J.Leveno, Larry c.Gilstrap III, John C.Hauth, Katherine D. Wenstrom, *Williams Doğum Bilgisi*, 21. Baskı, Bölüm 51, sayfa 1362.
17. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039- 57.
18. Metzger BE, Coustan DR, ed(s). Proceedings of the fourth international Workshop- Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161- 7.
19. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43(1): 99- 105.
20. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768- 73

21. F.Gary Cunningham, Norman F.Gant, Kenneth J. Leveno, Larry c.Gilstrap III, John C.Hauth, Katherine D.Wenstrom, Williams Doğum Bilgisi, 21. Baskı, Bölüm 51, sayfa 1369.
22. Duggleby SC. Jackson AA: Protein, aminoacid and nitrogen metabolism during pregnancy: how might the mother meet the needs of her fetus? *Curr opin Clin nutr metab Care* 5: 503, 2002.
23. Kitzmiller JL, Phillippe M, Von Oeyen P, et al: Hyperglycemia hypoxia, and fetal acidosis in rhesus monkeys. Presented in 28 th Annual meeting of the society for Gynecologic investigation, St.Louis, MO, March, 1981.
24. Phillips AF, Dubin JW, Matty PJ, et al: Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemia fetal lamb, *Pediatr Res* 16: 653, 1982.
25. Centers for Disease Control and Prevention: perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin dependent diabetes, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39: 363, 1990.
26. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, et al; Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* (in press).
27. Eriksson U: The pathogenesis of congenital malformations in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Rev.* 11: 63, 1995.
28. Sivan E. Wu YK, Homko C, Reece EA: Dietary vitamin E Prophylaxis and diabetic embryopathy: Morphological, biochemical, and molecular analyses. *Am J Obstet Gynecol* 174: 303, 1996.
29. Wiznitzer A, Herskovitz R, Mimon E, Mazor M, Leiberman JR, Bashan N, Reece EA: The antioxidant lipoic acid prevents malformations in offspring of diabetic rats. *Am J Obstet Gynecol* 174:310, 1996.
30. Eriksson NJ: Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro. *Diabetologia* 34:325, 1991.
31. Tsao PS, Theilmeier G, Singer AH, Leung LL, Cooke JP. L -arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1529-33.
32. Reece EA, Hobbins JC; Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis, and prevention. *Obstet gynecol Surv* 41:325, 1986.
33. Reece EA, Hobbins JC: Diabetic embryopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 41: 325, 1986.
34. Koppe J, Smoremborg-School M: Diabetes, congenital malformations and HLA types. In Listen E, Band H, Frus- Hansen B (eds): *Intensive care in newborn*, Vol. 4. Newark, Masson Publishing, 1983, pp 15.
35. Simpson JL, Mills J, Ober C, et al: DR 3+ and DR 4+ diabetes women have increased risk for anomalies. Presented at the 37 th Annual Meeting of the society for gynecologic investigation. Abstract 3901, St. Louis, Missouri, 1990.

36. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2522-2531.
37. Flegal KM, Carroll MD, Kuezmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obesity* 1998; 22: 39-47.
38. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. Glucose screening in Mexican-American Women. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1241-1245.
39. Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, et al: Large for gestational age neonates; Anthropometric reasons for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 60: 417,1982.
40. Stevan G.Gabbe, Jennifer R.Niebly, Joe Leigh Simpson, *Obstetri/Normal ve sorunlu gebelikler*, 5. edition, Bölüm 37, sayfa 987.
41. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BF: Long-term effects of the intrauterin environment, *Diabetes*, 21: 142, 1998.
42. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al: Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 99: 537, 2002.
43. Bourbon JR, Farrell PM: Fetal lung development in the diabetic pregnancy, *Pediatr Res* 19: 253,1985.
44. Smith BT,Giroud CJP, Robert M, Avery ME: insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultures of fetal lung cells, *J Pediatr* 87: 953,1975.
45. Smith BT:pulmonary surfactant during fetal development and neonatal adaptation: hormonal control, In Robertson B, Van Golde LMB, Batenburg JJ(eds): *Pulmonary surfactant*. Amsterdam, Elsevier,1985, p357.
46. Post M, Barsoumian A, Smith BT: The cellular mechanism of glucocorticoid acceleration of fetal lung maturation. *J Biol Chem* 261: 2179, 1986.
47. Carlson KS, Smith BT, Post M: insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation, *J Appl Physiol* 57: 1577, 1984.
48. Gluck L, Kulovich MV: Lecithin: Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 115: 539, 1973.
49. Berkowitz K, Reyes C, Sadaat P, et al: Comparison of fetal lung maturation in well dated diabetic and non-diabetic pregnancies. *Am J Obstet and Gynecol* 174: 373,1996.
50. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG: Management of infants of diabetic mother, *Arch Pediatr Adolesse Med* 152: 249, 1998.
51. F.Gary Cunningham, Norman F.Gant, Kenneth J.Leveno, Larry c.Gilstrap III, John C.Hauth, Katherine D. Wenstrom, *Williams Doğum Bilgisi*, 21. Baskı, Bölüm 51, sayfa 1370.

52. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, et al: Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 34: 61, 1985.
53. Ylinen K, Raivio K, Teramo K: Haemoglobin A1c predicts the perinatal outcome in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*: 961, 1981
54. Shannon K, Davis JC, Kitzmiller JL, et al: Erythropoiesis in infants of diabetic mothers, *Pediatr Res* 30: 161, 1986.
55. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 228.
56. Henry OA, Beisher NA, Long-term implication of gestational diabetes for the mother. *Baillere's Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 461-83.
57. *The New England Journal of Medicine*, volume 358: 1991-2002, May 8, 2008, Number 19.
58. Ecker JL, Greene MF: Gestational diabetes-setting limits, exploring treatment. *N Eng J med* 358(19): 2061, 2008.
59. Nisha Kapoor, Srividhya Sankaran, Steve Hyer, Hassan Shehan, Gebelikte diyabet: güncel kanıtların gözden geçirilmesi, *Current Opinion in obstet and Gynecol*, Vol 2, No 2, 2008.
60. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, et al. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 600-4.
61. Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 106-15.
62. Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:161:415.
63. Stevan G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, *Obstetri/Normal ve Sorunlu Gebelikler*, 5. Edition, Bölüm 37, sayfa 994.
64. Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 807- 812
65. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1438-1439.
66. Fougner KJ, Vanky, Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of randomized double-blind study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008 Jul 24: 1-6. (ePub ahead of print)
67. Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis EMJ: Oral hypoglycemic agent is comparable to insulin in GDM management: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 180:65, 1999.
68. Kjos SL, Buchanon TA, Gestational diabetes mellitus *Engl J. med* 1999: 341:1749-1756

69. Smoak IW. Embryopathic effects of the oral hypoglycemic agent chlorpropamide in cultured Mouse embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1993 aug;169 (2 Pt 1): 409-14.
70. Em Kurowska. Nitric Oxide Therapies in vascular diseases. *Current pharmacy design* 2002; 8:155-156.
71. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-10.
72. Ress DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF, et al. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase invitro and invivo. *Br J Pharmac* 1990;101: 746-752.
73. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits, *Arterioscler thromb* 1994; 14: 753-9.
74. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
75. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108: 1341-8.
76. Lorenzi M, Nordberg JA, Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1987; 36: 1261-7.
77. Vallance P, Leone A, Calver A, Cllier J, Moncada S, Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure; *Lancet* 1992; 339: 573.
78. Bode-Böger SM, Böger RH, Klenke S, Junker W, Frölich JC. Elevated L-arginine dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 598-603.
79. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS et al. Asymmetric dimethylarginine risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. 1998; 98: 1842-1847.
80. ADMA in vascular disease: more than a marker? *PLOS Med* 2(10);e 331 october 4;2005.
81. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1141-1146.
82. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH et al. The role of carotid arterial media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 12:269.

83. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Study Collaborative research Project. *New Engl J Med* 1999; 340: 14-22
84. Paiva H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustatarjarvi M, Ruokonen I, Laaksonen R. High dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 219-222.
85. Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Amesen H, Sejeftot I, Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. *Effect of pravastatin Atherosclerosis* 2003; 166: 279-284.
86. Eid HM, Amesen H, Hierkinn EM, Lyberg T, Sejeftot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53:1574-9.
87. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J cardiol* 2001; 88: 1201-3.
88. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765-9.
89. Anderson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/ cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? *Am Heart J* 2007; 153: 67-73.
90. E.Bonora, S.Kiechl, F.Oberhollenzer, G.Egger, R.C.Bonadonna, M.Muggeo, J.Willeit Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* (2000) 43:156-164
91. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic- pathological comparison of the human arterial wall: Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 482-486.
92. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1371-1375.
93. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt. B-Scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA project Augsburg). *Klin Wochenschr.* 1988; 66 (suppl 11): 58-65.
94. Geraulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A. Carotid intima- media thickness: correlation with the british regional heart study risk score. *J Intern Med.* 1994; 235: 431-433
95. Grobbee DE, Rots ML. Carotid artery intima- media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J intern Med.* 1994; 236: 567-573.

96. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med.* 1987;316:1371-1375.
97. Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S.L .Reproducibility of in vivo Carotid Intima-Media thickness Measurements *Stroke.* 1997;28:665-671.
98. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med.* 1989 ; 86: 33-36.
99. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J.*1994; 72:501-503.
100. Grobbee DE. Rots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J intern Med.* 1994;236:567-573.
101. Uluda S, Madazlı R, Ocak V: Diabet ve Anomaliler. In Bedii B (Ed) Bezm Alem Gureba hastanesi Dr Bedii Beler Diabetes Mellitus Panelleri Tebliğleri (1999-2000) 4. cilt, sayfa : 25-34, 2001.
102. Emine Dibek Mısıroğlu, Didem Aliefendioğlu, Kibriya Fidan, Fatmanur Çakmak, Ali Haberal. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Doğumevi Ve Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Doğum Yapan Annelerin Antenatal Bakım Hizmetlerinden Yararlanma Durumunun Değerlendirilmesi, *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14(1):7-13.
103. Cihan Gürel, Mahmut Tuncay Özgün, Cem Batukan, Mustafa Başbuğ. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı, *Erciyes Tıp Dergisi* 2009 , Cilt 31, Sayı 4, Sayfalar 323-330.
104. Danilenko –Dixon DR, Winter T, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 798-802.
105. American Colloge of Obstetricians and Gynecollogist. Clinical management guidelines for obstetricians- gynecollogists. Gestational diabetes. *ACOG Practise Bulletin* 30. *Obstet Gnecol* 2001; 98:525-38.
106. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes. *JAMA* 1997; 278:1078-83.
107. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and beta cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese woman with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
108. Metzger BE, Coustan DR, ed(s), Proceedngs of the fourth international Workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
109. Kafkaslı A, Sertkaya A, Selçuk E, Doğan K, Burak F, Yoloğlu S. Abnormal Glucose Challenge Test Reflects Mild Gestational Diabetes. *Gynaecol Perinatol* 2008; 17(1):3-8.

110. Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the fourth International Workshop – Conference on gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21:B161,1998
111. Folsom AR, Eckfeldt J.H, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG, Relation of karotis artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) study investigators, stroke.* Jan ; 25 (1) :66-73.1994.
112. AS Dobs, FJ Nieto, M Szklo,R Barnes, AR Sharrett and WJ Ko. Risk Factors for popliteal and caroti call thickness in ARIC study. *Am J of Epidem*, Vol 150, issue 10, 1055-1067,1999.
113. E.Tarım, F.Yiğit, E.kılıcdağ, T.Bagis, S.Demircan, E.Simsek, B.Haydardedeoglu, F.Yanık, Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus, Department of Obstetrics and Gynecology, Baskent University School of Medicine, Adana, Turkey.
114. Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y, Arterial wall thickness is associate with insulin resistance in type 2 diabetic patients, *J atheroscler Thromb*, 2003; 10 (4): 246-52.
115. A.Melidonis, I.A.Kyriazis, A.Georgapali, M Zairis et al. Prognostic value of the carotid artery intima-media thickness for the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* Alexandria: Nov. vol. 26, ISS. 11; pg. 3189 . 2003.
116. Ito H, Harano Y, Suzuki M, et al. Risk factor analysis for macrovascular complication in non-obese NIDDM patients. Multiclinical study for diabetic macroangiopathy (MSDN). *Diabetes* 1996 ;45(Suppl 3):S19-S23.
117. Kawamori R, Hougaku H, Yamasaki T, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients.*Diabetes Care* 1992; 15: 1290-1294.
118. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high – resolution B-mode imaging.*Diabetes* 1994; 43; 634-639.
119. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, et al. Elevated carotid artery intima –meia thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1845-1850.
120. Aso Y, Okumura K, Inove T, Matsotomo R, Yoshida N, Wakabayashi S, Takebayashi K,Inukai T, Results of blood inflamatory markers are associated more strongly with toe-brachial index than with ankle-brachial index in patients wit type 2 diabetes), *Diabetes care*, 2004 Jun; 26(6): 1381-6.
121. Ravi Retnakaran, Antony J.G.Hanley, Nuryt Raif, Philip W. Connely, Mathew Sermer and Bernard Zinman, C- reactive protein and Gestational Diabetes: The Central role of Maternal Obesity, *The Journal of Clinical Endokrinology & metabolism* .Vol.88, No:8 3507-3512.

122. A.Karaer, S.Cavkaytar, I.Mert, U.Büyükkağnıcı, S.Batioğlu: Cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. Journal of Obstetric and Gynecology, May 2010 ;30(4): 387-392.

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 (Chicago,İL,USA) programı ile yapıldı.