



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

**GLUTATYON S-TRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİ
VE
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Orhan ORHAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



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

**GLUTATYON S-TRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİ
VE
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Orhan ORHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Candan CENGİZ

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	35
Tartışma ve Sonuç	39
Kaynaklar	44
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

ÖZET

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte annesi ve bebeği etkileyen ana medikal sorunlardan birini teşkil etmektedir. Glutasyon S-transferaz (GST) enzimleri sitotoksik ajanların detoksifikasyonu ve hücrel makromoleküllerin korunması gibi çok önemli bir role sahiptirler. Oksidatif stresin diyabet, ateroskleroz ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu düşünölmektedir. GST genleri polimorfik özellik gösterir ve bu da enzim aktivite ve miktarında değişiklikler olarak sonuçlanır. Bu çalışmada; GST gen polimorfizminin, enzim aktivitesi ve oksidatif stres'e karşı defansı etkileyip GDM gelişimine neden olabileceği düşüncesinden yola çıkarak, GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizminin GDM'ye yatkınlık oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya gebelikleri GDM ile komplike olmuş 50 kadın alındı. Gebelikleri sorunsuz seyretmiş olan 50 kadın kontrol grubunu oluşturdu. GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmini belirlemek için multipleks PCR yöntemi kullanıldı. Agaroz jel elektroforezinde oluşan bantlara göre genotip tayini yapıldı. Bant görölen bireyler pozitif, bant görölmeyen bireyler delesyonlu (null) olarak değerlendi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

GSTM1 null genotipi çalışma grubunda %60, kontrol grubunda ise %54 oranında saptandı. GSTT1 null genotipi ise çalışma grubunda %22, kontrol grubunda %20 olarak saptandı. GSTM1 ve GSTT1 genotipleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışma GST gen polimorfizminin GDM ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bulgularımız GST gen polimorfizmi ile

GDM arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir; ancak, olgu sayısı sınırlı olduğu için bu sonuç daha geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus; glutatyon S-transferaz; GSTM1; GSTT1; gen polimorfizmi.

SUMMARY

Glutathione S-transferase Gene Polymorphisms and Association with Gestational Diabetes Mellitus

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is one of the major medical problems that affects the mother and the fetus during pregnancy. Glutathione S-transferase (GST) enzymes play an important role in detoxifying cytotoxic agents and protecting cellular macromolecules. Oxidative stress is suggested to contribute to pathological processes in many diseases such as diabetes, atherosclerosis and cancer. GST genes have polymorphic variants that affect the activity and amount of the enzymes. In this study, thinking of polymorphisms in the GST gene may affect the activity and the defense against oxidative stress, and lead to the development of GDM. We investigated whether GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms were associated with GDM.

50 women with GDM and 50 control subjects without GDM during their pregnancy were enrolled in our study. Multiplex PCR method was applied to determine the GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms. Genotypes were determined according to bands occurring on agarose gel electrophoresis. The cases with bands were positive and without bands were deleted (null). Statistical analyses were performed using the SPSS 17.0 package.

The frequencies of GSTM1 null genotypes were 60% in study group and 54% in control group. And the frequencies of GSTT1 null genotypes were 22% in study group and 20% in control group. There was no statistically significant difference among the study and the control groups with respect to GSTM1 and GSTT1 genotypes rates.

Our study is a pioneer for investigating the association between GST gene polymorphisms and GDM. Our results show that there was no

association among these two factors. Yet, these findings need to be confirmed by a larger study population.

Key words: Gestational diabetes mellitus; glutathione S-transferase; GSTM1; GSTT1; gene polymorphism.

GİRİŞ

Diabet gebelikte sık görülen bir medikal komplikasyondur. İnsülin eksikliği veya direnci sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir durumdur. Gebeliklerin %1-14'ünde gestasyonel diabetes, %0.5'inde pregestasyonel diabet görülmektedir (1, 2).

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

Gebe diyabetiklerde amaç kan şekeri profilini olması gereken düzeyde tutmak ve böylece gebe kadınlarda kötü perinatal sonuçları en aza indirmektir.

GDM, plasental hormonların annedeki glikoz metabolizması üzerine etkileri sonucu genellikle 24'üncü haftadan sonra ortaya çıkar. Bu hastalığın tanısını ve tedavisini atlamak gebelikte gereksiz bir morbidite ve mortalite artışına neden olur. (örn; makrozomi, omuz distozisi, neonatal komplikasyonlar) (3). Glutatyon S-transferaz (GST); glutatyonun konjugasyonunu katalizleyen faz 2 metabolik enzimleri içeren, dimerik ailenin bir üyesidir (4). Bu enzimler sitotoksik ajanların detoksifikasyonu ve hücrel makromoleküllerin korunması gibi çok önemli bir role sahiptirler. Memeli karaciğerinde tanımlanmış en az 8 sınıf GST mevcuttur; alfa , mü , pi , teta, kapa , omega , zeta (5). GST genleri polimorfik özellik gösterir. Bu da enzim aktivite ve miktarında değişiklikler olarak sonuçlanır (6). Oksidatif stresin diyabet, ateroskleroz ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7). GST, oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı oluşan defans mekanizmalarından biridir. GST geni polimorfizmi ile ilgili özellikle kansere yatkınlık ve kemoterapiye cevap gibi birçok hastalıkta geniş çalışmalar yapılmıştır (8, 9).

GST genindeki polimorfizm; etkisiz enzim varyantlarının oluşmasına neden olarak oksidatif strese karşı defansı zayıflatır (10). Sınırlı sayıda çalışmada GST gen polimorfizmi ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır (11, 12).

Önceki literatürlerde, GST gen polimorfizmi ve GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı GST geni polimorfizmi ve gestasyonel diabetes mellitus arasındaki, şu ana kadar araştırılmamış olan ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tanım ve Prevalans

Gestasyonel diyabetes mellitus ilk olarak gebelikte başlayan ya da gebelikte fark edilen glukoz intoleransı tablosudur. Tüm gebeliklerin ortalama %7'si GDM ile komplike olmaktadır. Bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (1). GDM, anneyi ve bebeği etkileyen medikal bir problemdir (13). Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerin %90'ını gestasyonel diabetes mellitus oluşturur (14, 15).

Tedavi için diyet veya insülin kullanılması veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam etmesi tanımı değiştirmez (16).

Tarihçe

Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabetin fetus ve yenidoğan üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Gebelikte diyabetle ilgili ilk temel kaynak, 1882'de Matthews Duncan tarafından yazılmış olan derlemedir. Bu derlemede hastalığın gebelikte ortaya çıktığı, gebelik devam ettikçe hastalığın devam ettiği ve gebelik sona erdiğinde hastalığın da kısa bir süre sonra sona erdiği ifade edilmiştir. Gestasyonel diyabet terimi ilk defa Jorgen Pedersen tarafından Kopenhag'da kullanılmış ve 1980 yılında Chicago'da toplanan konferansta GDM "gebelik ile başlayan veya gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı" olarak tanımlanmıştır (17).

Glisemik kontrolün iyi olması ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır (3). İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diabetes mellituslu kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır (17).

Fizyopatoloji

GDM'li olgularda fizyopatoloji %90 oranında insülin direnci iken %10 oranında insülin eksikliği söz konusudur. Gestasyonel diabetes mellitusun patofizyolojisi tip 2 DM ile benzerdir. Tip 2 DM'de ana problem reseptör seviyesindedir ve insülin rezistansı vardır (15).

Birinci trimesterde maternal metabolizma, insülin duyarlılığında artış, açlık hissinde artma ve açlık durumunda karbonhidrat yerine yağ kullanılmasına eğilim yönünde değişim gösterir. Buna karşın, ikinci ve üçüncü trimesterde fetüsün metabolik ihtiyaçlarının karşılanması amacı ile insülin rezistansında bir artış meydana gelir. Normal gebelikte ve GDM'deki insülin direncinin sebebi insülin reseptör defekti değildir. Glukoz daha çok fetüs için rezerve edilirken, yağlar anne için kullanılır. Serum keton ve serbest yağ asitleri artarken açlık kapiller kan glukoz konsantrasyonları düşer.

Diyabetik olmayan gebelerde insülin direnci özellikle yemeklerden sonra artmış insülin salgısı ile kompanse edilir. Böylece progresif insülin direncine rağmen kapiller glukoz düzeyi, diyet kısıtlaması yapılmaksızın normal seviyelerde tutulur.

Gebelikte açlık plazma glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeylerinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelir. Pankreasta β hücre hiperplazisi ve hipertrofisi oluşur. Yağ dokusunda ise lipolizde artış ortaya çıkar. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülmektedir (18, 19).

GDM'li kadınlarda ise açlık insülin düzeyi diyabetik olmayan gebelerdekine eşit veya daha yüksek olsa da normoglisemiye sağlamak için yeterli değildir. Buna ek olarak postprandial insülin yanıtı gecikmiştir ve pik düzeylere genellikle yemekten sonra 90. dakikada ulaşır. İnsülin piki nadiren diyabetik olmayan kadınlardaki gibi 60. dakikada oluşabilir (19).

İnsülin rezistansını artıran hormonlar:

Birinci trimesterde;

- Östrojen
- Progesteron

Östrojen: Gebeliğin erken döneminde yükselen östrojen ve progesteron hormonları maternal glukoz metabolizmasının değişimine neden olurlar. Östrojen verilmiş sıçanlarda glukoz tolerans testinden sonra glukoz konsantrasyonunda anlamlı bir düşme gözlenmiştir (20). Glukoz düzeyindeki bu azalma, insülin düzeyinin iki katına çıkması ile birlikte seyrederek. Sıçan yağ dokusu kültüründe östrojen, glukoz taşınması üzerinde etkili değilken, maksimum insülin bağlanmasını artırır (21).

Progesteron: Progesteron insülinin glukozu yanıtını %60–70 artırır (22). Progesteron sıçan yağ dokusu kültüründe maksimum glukoz transportunu ve insülin bağlanmasını azaltır (20). Nelson ve ark. (23) ooforektomize sıçanlarda infüzyon ve öglisemik klemptekniği ile endojen glukoz dönüşümünü ve glukoz alımını ölçmüşlerdir. Progesteron verilmesi çevre dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını değiştirmez, fakat insülinin endojen glukoz üretme yeteneğini azaltır.

İkinci trimesterde;

- İnsan plasental laktojeni (hPL)
- İnsan plasental büyüme hormonu (hPGH)
- TNF- α
- Kortizol
- Prolaktin

İnsan Plasenta Laktojeni (hPL): Gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormon insan plasental laktojenidir (hPL). Düzeyi gebeliğin 10. haftasından itibaren plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. hPL, insülin salgılanmasına rağmen hücrelerin duyarlılığını azaltıp insülin rezistansı geliştirerek, gliseminin artmasına neden olur ve diyabetojenik etki gösterir. Maternal glukoz ve aminoasit kullanımı azalır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör bir bozukluğa bağlıdır. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserid, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları da artarak insülin rezistansı ve hiperglisemiye neden olmaktadır (24, 25). Ayrıca pankreas β hücrelerinde

insülin üretimini uyarıp annede insülin salınımının 2–3 kat artmasına sebep olur.

İnsan plasenta büyüme hormonu (hPGH): İnsan plasental büyüme hormonu (hPGH) da insülin rezistansına yol açan bir hormondur. Yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımda büyüme hormonunun neredeyse tamamı plasental kaynaklıdır. Progesteron, hPL, hPGH ve tümör nekroz faktörü (TNF)– α gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde insülin rezistansını artırır ve fetüse yeterli besin desteğinin sağlanmasına yardımcı olurlar (19).

İnsülin Direnci ve Hücresel Mekanizmalar

İnsülin direnci gebelikte ortaya çıkan ve GDM’de belirginleşen bir durumdur. Az sayıda çalışmada insülin rezistansından sorumlu olan mekanizmalar araştırılmıştır. Çoğu çalışmada normal ve GDM’li kişilerde insülinin reseptöre bağlanmasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (26, 27). İnsülin reseptör fosforilasyonunda dokuya özgü azalma ve kas dokusunda temel protein olan İnsülin Reseptör Substrat–1 (IRS–1) ekspresyonunda azalma sonucunda, gebelikte insülin ile uyarılmış glukoz transportu obeziteden bağımsız olarak azalır.

GDM’de ise insülin rezistansını arttıran bu değişimlere ilave olarak, kas dokusunda insülin reseptörünün insülin aracılı tirozin fosforilasyonunda normal gebelikte gözlenmeyen bir azalmanın sonucu olarak insülin reseptör aktivitesinde daha da belirgin azalma, IRS–1’de daha az fosforilasyon ve glukoz taşıyıcı protein–4 (GLUT–4)’ün plazma membranına glukoz transportunda azalma meydana gelir (28, 29). Ayrıca GDM’de, yağ dokusunda peroksizom prolife aktive reseptör (PPAR) ekspresyonunda azalma mevcut olup, dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri de yüksektir. GDM’de adipositlerde GLUT–4 sayısında azalma olup, GLUT–4 translokasyonunda bozukluklar, insülinin bu proteinleri hücre yüzeyine taşımada azalmaya yol açar (30). Bu bilgiler, gebelikteki insülin direncinin dokulara özgü olduğunu ve glukoz ile ilgili metabolik yolları değiştiren postreseptör olaylarla bağlantılı olduğunu gösterir.

GDM'nin Tarama ve Tanı Kriterleri

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Önceleri tarama için sadece gebenin özgeçmiş ve aile hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerinde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısız 100 gr OGTT'ye yönlendiriliyordu (31). Sadece hikayeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak %50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32).

1990 yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz plazma örnekleme yapılır. Testin 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda belirgin hale gelmesidir (33).

Tüm gebeler klinik özelliklerine göre GDM riskleri açısından değerlendirilmeli ve 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr glukozla tarama testi ile değerlendirilmelidir. Tarama testinde eşik değer ≥ 140 mg/dl alınırsa GDM'li kadınların ortalama %80'i tanımlanabilirken, eşik değer ≥ 130 mg/dl alınırsa GDM'li olarak tanı alacak kadınların oranı %90'a ulaşır (34). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG) plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir (35).

O' Sullivan'ın (36) orijinal çalışmasında bulunan eşik glukoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dl'dir. Bu değerinin sensitivitesi %79, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu bu testin düşük riskli gebelere uygulanmasını önermektedir (37). 25 yaş altında, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplara dahil olmayan, vücut kitle indeksi (VKI) < 25 olan, anormal glukoz toleransı öyküsü veya birinci derece

akrabalarında diyabet öyküsü olmayan gebeler düşük risk grubu olarak kabul edilmektedir (37) (Tablo-1).

Tablo-1: GDM risk grupları.

<p>Düşük risk durumu :</p> <ul style="list-style-type: none">· Yaş < 25· VKI < 25· GDM prevalansı düşük olan etnik gruplara ait olması· Birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması· Bozuk glukoz toleransı anamnezinin olmaması· Kotü obstetrik sonuç veya makrozomik bebek öyküsünün olmaması <p>Yüksek risk durumu :</p> <ul style="list-style-type: none">· Obezite· GDM anamnezi veya makrozomik bebek doğurma öyküsü· Glukozüri· Kuvvetli ailesel diyabet anamnezi <p>Orta risk durumu :</p> <p>Bu grup yüksek veya düşük risk durumuna girmeyen kadınlardan oluşur.</p>

Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı (1998)

Avrupa Perinatal Tıp Derneği (EAPM) ise, düşük risk kriterlerini çok az sayıda hastanın karşılamasından dolayı, tüm gebelerin glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedir. Nahum ve Huffaker (38) glukoz yükleme testindeki prediktif değerini etnik kitlelere göre değiştiğini göstermişlerdir; 50 gr tarama testinde beyaz kadınların %27'si, 100 gr yüklemde ise %17'si pozitif sonuç vermiş, aynı testler siyahlar için yapıldığında oranlar sırasıyla %18 ve %43 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte etnik kökenlere göre farklı tanı kriterlerinin uygulanması pratik değildir (39).

GDM'nin kesin tanısı için oral glukoz tolerans testinde (OGTT) iki veya daha fazla patolojik glukoz değeri gereklidir. 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri

Grubu (NDDG) 3 saatlik 100 gr OGTT'yi gestasyonel diyabet tanısı için önermiştir (40, 41). (ADA) 2006 kılavuzunda yüksek riski olan gebelerin ilk vizitte, diğer hamilelerin 24–26. gebelik haftalarında, aşağıdaki yöntemlerden birisi ile taranmasını önermektedir:

Tek basamaklı yaklaşım: Serum veya plazma glukozu tayini yapılmaksızın direkt olarak 100 gr OGTT yapılmasıdır. Bu yaklaşım yüksek risk taşıyan toplumlarda maliyetin düşük tutulmasını sağlar.

İki basamaklı yaklaşım: Başlangıç taraması için serum veya plazma glukozu konsantrasyonunun ölçülmesi hedeflenir. Bu amaçla günün saati ve son yemekten beri geçen süre göz önüne alınmaksızın 50 gr glukoz ile tarama testinin yapılması, kan şekeri değerinin 140 mg/dl üzerinde olması durumunda ise tanının kesinleştirilmesi için 100 gr OGTT yapılması önerilmektedir. Ayrıca birçok çalışmada 50 gr tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan GDM kabul edilmektedir (42).

100 gr OGTT' nin NDDG tanı kriterleri; açlık kan şekerinin ≥ 105 mg/dl, 1. saatte ≥ 190 mg/dl, 2. saatte ≥ 165 mg/dl ve 3. saatte ≥ 145 mg/dl olmasıdır. İki veya daha fazla venöz plazma değerinin, bu değerlere eşit veya üzerinde olması halinde, test gestasyonel diyabet için pozitif kabul edilir. OGTT testi 3 gün boyunca kısıtlanmamış (150 g karbonhidrat/ gün) bir diyeti ve kısıtlanmamış fizik aktiviteyi takiben 8–14 saatlik gece açlığı sonrası yapılmalıdır. GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerler Tablo–2'de görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, 50 gr tarama testi ve 100 gr OGTT karşılaştırılmış ve 50 gr tarama testi yüksek, 100 gr OGTT'si normal olgularda makrozomik bebek doğurma ihtimali, 50 gr tarama testi sonucu normal olan gebelere göre yüksek bulunmuştur (43). Başka bir çalışmada da sadece tek değer OGTT yüksekliği olan gebe kadınlardaki makrozomi riski, testi normal olan olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (44). Devamlı normoglisemi sağlandığında makrozomi insidansının %24'den %9'a indiği görülmüştür (45, 46).

Tablo–2: GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerler.

	WHO	ACOG*	ADA**	NDDG***
Yükleme	75 gr	75 gr	100 gr	100 gr
Açlık	-	95	95	105
1. saat	-	180	180	190
2. saat	140	155	155	165
3. saat	-	-	140	145

*ACOG:American College of Obstetricians and Gynecologists, **ADA:American Diabetes Assosiation, ***NDDG: National Diabetes Data Group

GDM için Risk Faktörleri

GDM için risk faktörleri; ailede diyabet öyküsü (özellikle 1. derece yakınlarında), gebelik öncesinde obezite, gebelik sırasındaki yaşın 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (≥ 4000 gr) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Siyah Irk, Güneydoğu Asya, Amerika yerlileri, Pasifik adaları), önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğum öyküsü, polikistik over sendromu, ikiz gebelik ve gebelikte hipertansiyon (HT) olmasıdır (47).

GDM'de Annede Erken ve Geç Dönemde Ortaya Çıkabilecek Riskler

Erken Dönem Riskler

- Sezaryen riski artmıştır (~%30)
- Polihidramnios ve erken doğum riski artmıştır
- Preeklampsi riski artmıştır (~%20–30). Gebeliğe bağlı olarak indüklenen hipertansiyon insülin rezistansının klinik bulgusudur. Gebelikte insülin direnci fizyolojik olarak artmaktadır (38,39).

Uzun Dönem Riskler

GDM'li olguların doğum sonrası 5–10 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskleri yüksek olup aşağıdaki kriterlere sahip olan olgularda bu risk %50'ye yakındır:

- Açlık hiperglisemisinin olması
- 24. haftadan önce GDM tanısı almış olmak (önceden glukoz intoleransı olanlar)
- Obezite
- Tip II DM prevalansı yüksek etnik gruba mensup olmak
- Postpartum 6. haftada glukoz intoleransı gösterenler. Bu kritere sahip olan bireyler ise en yüksek riske sahiptir. Bu bireylerde 5 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %80'dir. Bu gruba primer korunma uygulanmalıdır (40).

Gelecekteki gebeliklerde GDM tekrarlama riski:

MacNeill ve ark. (48) tekrarlama riskini %35,6 olarak bulmuşlardır. Major ve ark. ise %69 gibi çok daha yüksek bir oran bildirmişlerdir (36). Artmış parite, VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olması, GDM tanısının 24 haftadan önce konulması ve gebelikte insülin kullanımı bir sonraki gebelikte GDM'nin tekrarlama riskini arttırmaktadır. Ayrıca gebelikte 7 kg'dan fazla kilo almak ve iki gebelik arasının 24 aydan kısa olması GDM'nin tekrarlama ile ilişkilidir (49).

Tip 2 DM gelişme riski:

GDM tanılı hastaların çoğunda glukoz toleransı postpartum dönemde normale döner, ancak hayatın ilerleyen dönemlerinde DM gelişme riski yüksektir. Mestman ve Coustan'ın yaptıkları çalışmalarda (50, 51) daha önceden GDM tanısı alanlarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) oranını; 0–2 yılda %6, 3–4 yılda %13, 5–6 yılda %15, 7–10 yılda %30 olarak saptamışlardır. Bir başka çalışmada GDM ile komplike gebeliği olanlarda doğum sonrası 3–5. yıllar arasında Tip 2 DM gelişme oranı %30–50 bulunmuştur (52). Greenberg ve ark. (53) 94 GDM'li hastada postpartum diyabet gelişimi için en önemli göstergelerin gebelikte insülin gereksinimi,

kötü glisemik kontrol ve doğum sonrası bozulmuş glukoz toleransının devam etmesi olduğunu saptamışlardır. Tüm bu faktörler insülin rezistansının önemini göstermektedir; bu, gelecekte DM ve diğer vasküler komplikasyonların gelişimi için bir işarettir. Peters ve ark. (52) GDM öyküsü olan kadınların tekrar gebe kalmaları durumunda gelişen insülin rezistansının beta hücresi fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlar. Değerlendirmeye alınan GDM öykülü 666 hastanın 87'si tekrar gebe kalmıştır. Tekrar gebe kalan kadınlar kalmayanlarla karşılaştırıldığında, gebe kalanlarda 3.3 kat daha fazla diyabet gelişimi gözlenmiştir. Kilo alımı da diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve alınan her 4,5 kg diyabet riskini 1,05 kat artırmaktadır.

GDM'de Tedavi Prensipleri

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glukoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutabilmektir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Sadece AKŞ değerlerinin değil postprandiyal glukoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Postprandiyal hipergliseminin preprandiyal hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında postprandiyal 1'inci saat glukoz değerleri 120-140 mg/dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir (54-56). ACOG 1994 bülteninde açlık plazma glukozunun 105 mg/dl ve postprandiyal (2'inci saat) plazma glukozunun 120 mg/dl olarak hedeflenmesini önermiştir. 1998'de Fourth International Workshop Conference'da hedef açlık plazma glukoz seviyesi değiştirilerek 95 mg/dl olması, postprandiyal 1'inci saat 140 mg/dl ve 2'nci saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında tutulması önerilmiştir (57). ADA 1999'da aynı önerilerde bulunmuştur.

Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

Diyet Tedavisi:

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

Diyet; %50-55 kompleks karbonhidrat, %20-30 özellikle doymamış yağ, %20-30 protein ve yüksek oranda fibril içerecek şekilde planlanır. Basit şekerler, kolesterol ve doymuş yağlardan kaçınılmalıdır (36). Total kalorisinin %24'ü kahvaltıda, %30'u öğlen yemeğinde, %33'ü akşam yemeğinde ve %13'ü de öğünler arasında verilmek üzere planlanır (58).

Diyet ile maternal glukoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşüş beklenir. Diyet tedavisi esas olarak insüline karşı periferik cevabı güçlendirmek içindir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmakta ve GDM olgularının yaklaşık %60-80'inin obez olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda az miktarda kilo kaybının bile olumlu etkisi vardır. Diyet tedavisinin insülin hassasiyetini artırıcı etkisinin görülebilmesi için ortalama iki haftaya ihtiyaç vardır.

Diyabetik gebeliklerde ketonların fetusta nörolojik ve entellektüel problemler yaratabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Gece boyunca açlık sonrası %10-20 gebede ketonüri görülmekte ve bebeği açlıktan korumaktadır. Açlıktan kaynaklı ketonemi ile kontrolsüz diyabet sonrası gelişen ketonemi arasında fark vardır. Yapılan iki çalışma da açlıktan değil de hiperglisemiden kaynaklı ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir (59, 60).

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

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

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

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

Egzersiz:

Tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Egzersiz ile maternal glukoz seviyesi düşer, hepatik glukoz yapımı ve klirensi düzenlenir (61). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir.

Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glukoz konsantrasyonları izlenmiştir (62).

Egzersizin glukoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar.

İlaç tedavisi:

İnsülin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfedilmiş ve kısa bir süre sonra DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnsülin plasentayı geçmez ve fetusu etkilemez (16).

İnsülinin kimlere ne sıklıkta ve hangi dozda verileceği tartışma konusudur. İnsülin tedavisinin etkinliğindeki hedefler fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir (36).

Önceleri açlık plazma glukozu 105 mg/dl üzerinde olduğunda insülin tedavisi başlanırken, yapılan çalışmalar açlık glukoz değerinin 95 mg/dl üzerinde olduğu olgularda da sık fetal makrozomiyle karşılaşıldığını göstermiş ve insülin başlama eşik değeri 95 mg/dl olarak kabul edilmiştir. İnsülin, iyi bir glisemik kontrol sağlamasının yanında makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilen maternal kandaki lösin, serin, alanin gibi aminoasitlerin yükselmesini de önler (36).

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

ADA, gebelerde ve gebelik düşünenlerde insan insülini kullanımını önermektedir. Etkisinin ortaya çıkma zamanı, pik süresi ve toplam etki süresine göre değişik insülin formülasyonları mevcuttur (63) (Tablo-3).

Tablo-3: İnsülin formülasyonları.

	Etki başlama zamanı	Pik	Süre
Lispro	15-20 dk	1-2 saat	4 saat
Regüler	30-60 dk	2-4 saat	4-6 saat
NPH	1-2 saat	5-7 saat	10-12 saat
Ultralente	1-2 saat	10-12 saat	20-24 saat

İnsülin 3 farklı formülasyonda bulunur: Kısa etkili (regüler ve semilente), orta etkili (lente ve NPH) ve uzun etkili (ultralente). Hızlı etkili insülinler yemek sonrası glukoz yükselmelerini önlemek için kullanılır. Orta etkili insülin olan NPH ise uygulandığı subkutan bölgeden salınarak kan şekerini daha uzun bir süre kontrol edebilir. Uzun etkili insülinler ise karaciğerde glukoz yapımını baskılayarak etki gösterirler (63).

Yeni bir insülin formu olan insülin lispro yemeklerden hemen önce uygulanmaktadır (Regüler insülin ise yemekten 30 dk önce uygulanmalıdır). İnsülin lispronun GDM'li gebelerde kullanımıyla hem daha az hipoglisemik epizod izlenmiş hem de diğer insülin formülasyonları kadar iyi bir glisemik kontrol sağlanmıştır.

Human insülin kullanımı anti-insülin antikor oluşumunu azaltır. Ancak Balsells ve ark. (64) GDM'li kadınlarda human insülinle tedavi sırasında da anti-insulin antikor geliştiğini bildirmişlerdir.

İnsulin tedavisinde hedeflenen plazma glukoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 80-95mg/dl, postprandiyal <120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir (65).

Diyabetik gebelerde insülin dozlarının ayarlanması için, glukoz değerlerinin çok sıkı izlenmesine ihtiyaç vardır.

İnsülin Tedavi Protokolü:

Başlangıç dozu genellikle 0,7 U/kg/gün olarak hesaplanır. Haftalık plazma glukoz ölçümlerine göre doz arttırılabilir (66, 67). İnsülin, günde birkaç kez olmak üzere subkutan olarak uygulanır. Günde kaç kez yapılması

gerektiği, başlanan tedavi protokolüne göre elde edilen kan şekeri değerleri göz onune alınarak belirlenir.

İnsülin, 2'li, 3'l, 4'l protokoller şeklinde uygulanabilir.

2'li protokol:

Total insülin dozunun 2/3' sabah, 1/3' akşam verilir. Sabah dozunun 2/3' NPH, 1/3' kristalize inslidir. Total akşamki insülin dozunun yarısı NPH, yarısı da kristalize inslidir.

3'l protokol:

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

4'l protokol:

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

Haftalık AKş, TKş (PP2'nci saat) takipleri istenen dzeyele (AKş;60-90 mg/dl, PP2'nci saat < 120 mg/dl) inmiyorsa insülin dozu %10-15 oranında arttırılır.

İnsülin, yemeklerden 30 dk önce sc. enjekte edilir.

GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler:

GDM tedavisinde oral hipoglisemik ajanların rolü sınırlıdır. Kullanılmalarına potansiyel teratojenik etkilerinden dolayı yıllardır karşı çıkılmıştır. Uzun yıllardır yapılan çalışmalar sonucunda 2'nci kuşak sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerden (OAD) glyburide'in plasentadan geçmediği gösterilmiştir (68, 69).

Ksenobiyotik Metabolizması

Ksenobiyotik (Yunanca xenos = yabancı) vücuda yabancı olan bir bileşiktir. Kimyasal karsinojenler, ilaçlar ve çeşitli toksik bileşikler bu grup altında incelenmektedir. Bu bileşiklerin çoğu insan vücudunda metabolize olurlar. Ksenobiyotiklerin metabolizması için faz I ve faz II reaksiyonları olmak üzere iki ayrı reaksiyon kullanılır. Faz I'e katılan temel reaksiyon, monooksijenazlar veya sitokrom P-450 olarak adlandırılan enzimlerce katalizlenen hidroksilasyondur. Faz I'in diğer reaksiyonları redüksiyon ve

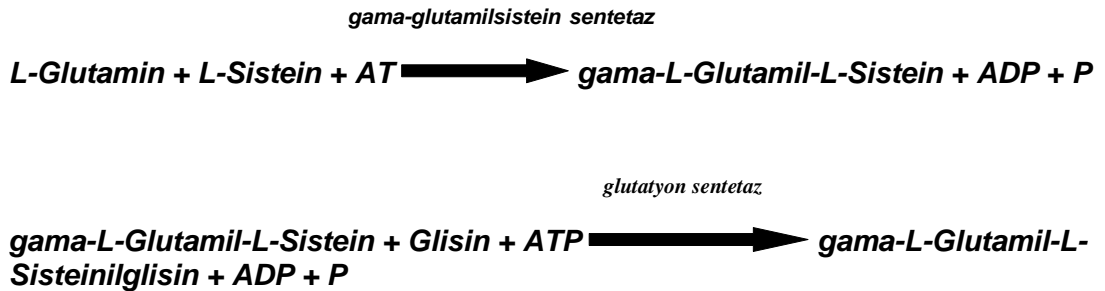
hidrolizdir. Faz I'de oluşan hidroksile bileşikler faz II'de çeşitli polar metabolitlere dönüştürülmektedir. Ksenobiyotik metabolizmasındaki bu iki fazın amacı, ksenobiyotiklerin sudaki çözünürlüklerini (polarite) artırmak ve bu şekilde vücuttan atılımlarını kolaylaştırmaktır (70).

Ksenobiyotikler sitokrom P-450 metabolizmasıyla aktifleştikten sonra faz II reaksiyonları olarak bildiğimiz glukoronidasyon, sulfasyon, metilasyon, asetilasyon ve glutatyon ile konjugasyon reaksiyonlarından biriyle metabolize edilmektedir. Böylece aktive maddeler reaktif olmayan ve suda çözünebilir ürünler olarak safra ya da idrarla atılmak üzere organizmadan uzaklaştırılır. Faz I ve faz II enzim aktiviteleri arasındaki denge ksenobiyotiklerin organizma cevabında önemlidir (71). Eğer reaktif moleküller faz II detoksifikasyona uğramazlarsa proteinlere, RNA ve DNA'ya zarar verebilirler. Faz I sistemin hızının artması ve faz II'nin konjugasyon hızının azalması hücre hasarı oluşma riskini artırır (72-76).

Glutatyon

Glutatyon (*gama* glutamil sisteinil glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir (77). İlk defa 1888'de izole edilmiş, fakat yapısı 40 sene sonra açıklanmıştır (78). Glutatyon (GSH), organizmada L- glutamik asit, L-sistein ve glisinden, *gama*-glutamilsistein sentetaz ve glutatyon sentetaz enzimlerinin etkisiyle iki aşamada meydana gelmektedir (79) (Şekil-1).

DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve hücre dışı transportlar gibi hücre fonksiyonları dışında antioksidan olarak hücre savunmasında da rol oynar.

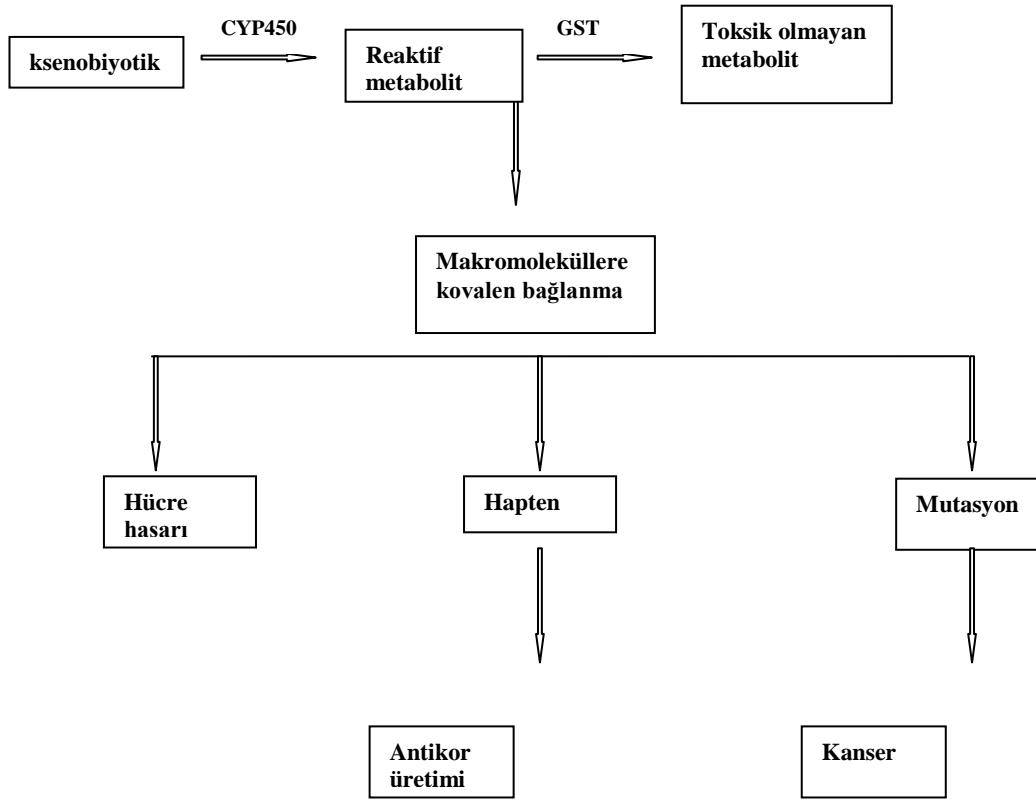


Şekil-1: Glutatyon oluşum basamakları.

Oksidatif etkilerden korunmada glutatyonun önemli bir rolü vardır. Reaktif ara metabolitler olan epoksidler ve diğer bazı toksik bileşikler dokularda nükleofilik endojen bileşiklerle özellikle glutatyon ile konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler.

Glutatyon genelde GSH olarak kısaltılır; SH, sistenin sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır. Glutatyon ile ksenobiyotiklerin reaksiyonlarını katalizleyen enzimlere "*glutatyon-S-transferazlar*", kısaca "*GST*" denir (80).

GST'ler ve onların merkaptürik asit biyosentezindeki rolleri ilk kez 1961'de Booth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (80). Ksenobiyotik metabolizmasında glutatyonun rolü; faz I enzimlerince oluşturulan reaktif türlerin glutatyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir. Ksenobiyotiğin reaktif türleri, bir proteine bağlanıp onu değişikliğe uğratıp antijenik özelliğini değiştirebilir. Ksenobiyotik bir hapten yani tek başına antikor sentezini uyarmayan bir molekül gibi davranıp, antikorla birleşip hücreyi hasara götürebilir (70) (Şekil-2).



Şekil-2: Bir ksenobiyotiğin metabolizması.

Glutasyon-s-transferazlar elektrofilik ksenobiyotikleri inaktive ederek vücuttan atılmak üzere konjugasyonunu sağlayan dimerik enzimlerdir (81). Glutasyon konjugasyonu elektrofilik merkezi bulunan bir bileşikle glutasyonun bir tiyoeter bağı oluşturması esasına dayanır (77).

GST, elektrofilik merkez içeren bileşiklerle GSH'yi bağlama kabiliyetindedir (82). Konjugasyon reaksiyonu için gerekli elektrofilik fonksiyonel grupta bir C, bir N veya bir S atomu yer almalıdır. GST aynı zamanda çevresel kirlenmelerin, oksidatif stres ürünlerinin, kemoterapide kullanılan ilaçların detoksifikasyonunda yer alır (83). GSH ve elektrofiller arasında bir bağ oluşumu ana bileşikten daha az reaktif bir konjugat oluşturur ve böylece detoksifikasyon gerçekleşir (79).

Reaktif elektrofiller, nükleik asitler ve sellüler proteinlerde bulunan nükleofilik gruplarla kovalan bağ yaparak toksik etkilere, yani doku zedelenmesi, kanser oluşumu, gen yapısında bozukluk ve teratojenik etki gibi

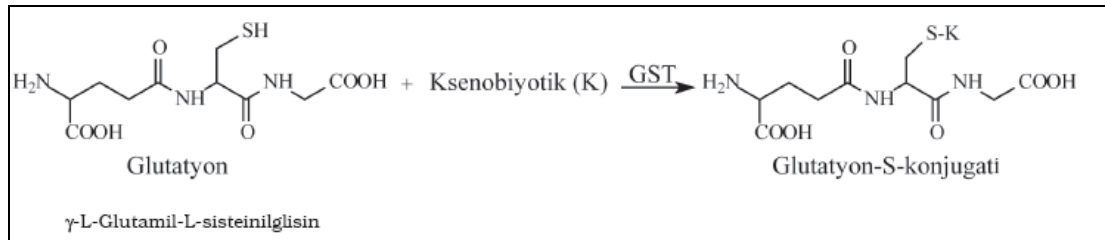
durumların ortaya çıkmasına neden olurlar (79). Glutasyon nükleofilik sülfidril grubu ile bileşiklere bağlanarak organizmayı reaktif kimyasal bileşiklere karşı korur (78).

Çoğu dokularda mevcut olan tripeptid yapısındaki glutasyon ksenobiyotiklere bağlandıktan sonra daha ileri bir biyotransformasyonla karaciğer ve böbreklerde bulunan mikrozomal gama-glutamiltranspeptidaz ve sisteinilglisinaz enzimleri yardımı ile peptid bağları açılır. Peptid (amid) bağlarının hidrolizi sonucu sadece sistein kalır, sisteinin mikrozomal asetilasyonu ile merkaptürik asid konjugatı oluşur (79).

Glutasyon-S-Transferaz Enzimleri

GST'ler doğada bakteriler, maya, küf, yumuşakçalar, kabuklular, solucanlar, kurbağalar, böcekler, bitkiler, balıklar, kuşlar ve memelilerde bulunur. En çok sıçanlarda ve insanlarda çalışılmıştır (80).

GST'ler endojen ve ekzojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen, dimerik, faz-II detoksifikasyon enzim ailesidir (Şekil-3) (72, 73, 84, 85).



Şekil-3: Ksenobiyotiklerin glutasyon ile konjugasyonunda rol oynayan glutasyon S transferaz katalizli reaksiyon (84).

GST'lar membrana bağlı ve sitozolik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Memelilerde yedi sınıf sitozolik GST tespit edilmiştir: alfa, mü, kappa, pi, sigma, theta ve zeta. Bu sınıf ayrımları yapısal farklılıklara dayanılarak yapılmaktadır. İnsanlar ve diğer memeliler için sınıflandırma belirtilmiştir (79, 80).

cGST'lar (Sitoplazmik GST) iki aynı alt üniteden homodimerler veya farklı alt üniteden heterodimerlerden oluşmuşlardır. Sınıflandırma olarak Mannervik ve ark.'nın önerdikleri sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada türlerin belirtilmesi için bir ön ek (örneğin, insan için h) kullanılırken, A, P, M, S veya T harfleri sırasıyla alfa, pi, mü, sigma ve theta'yı işaret etmektedir. Bir çizgi ile ayrılan iki rakam alt üniteleri belirtmektedir (81).

Tablo-4: İnsan glutatyon-s-transferazları için sınıflandırma.

<i>Proteinler</i>			<i>Genler</i>	
Kullanılan isimleri	Sınıf	Önceki adlandırma	Lokus	Kromozom lokalizasyonu
GSTA1-1	Alfa	ϵ ,B1B1,GST2-tip 1 Ha (alt birim 1),axax	GSTA1	6p12
GSTA2	Alfa	Gama,B2B2,GST2-tip 2 Ha (alt birim2),ayay	GSTA2	6p12
GSTA3	Alfa		GSTA3	
GSTA4	Alfa		GSTA4	
GSTM1a-1a	Mu	μ ,GST1-tip 2 Hb (alt birim 4),M3M3,N1,N1	GSTM1	1p13
GSTM1b-1b	Mu	Ψ ,GST1-tip 1,	GSTM1	1p13
GSTM2-2	Mu	GST4,N2N2	GSTM2	1p13
GSTM3	Mu	GST5	GSTM3	1p13
GSTM4-4	Mu		GSTM4	1p13
GSTM5-5	Mu		GSTM5	1p13
GSTK1-1	Kappa		GSTK1	
GSTP1-1	Pi	π ,GST3, λ	GSTP1	11q13
GSTT1-1	Theta	Theta	GSTT1	22q11.2
GSTT2-2	Theta		GSTT2	22q11.2
GSTZ1-1	Zeta		GSTZ1	14q24.3

GST Polimorfizminin Kaynağı

Polimorfik yapıda olan ve çok sayıda maddeyi metabolize edebilme kabiliyetlerinden dolayı oldukça fazla ilgi çeken üç gen ailesi bilinmektedir: Sitokrom P450, N-asetiltransferaz ve glutatyon-s- transferaz (71).

Polimorfizm, popülasyonda bir lokus için iki ya da daha fazla allelin mutasyonla oluşabileceğinden daha yüksek sıklıkla birlikte bulunmasıdır. Bu sıklığın 0.01'den fazla olması durumunda bu lokus polimorfik olarak kabul edilmektedir.

Kimyasal karsinogenlerin aktivasyonu ya da detoksifikasyonunda yer alan enzimler biyotransformasyon enzimleri olarak adlandırılır.

Biyotransformasyon enzimlerinde polimorfizmlere sebep olan moleküler genetik mekanizmalar çeşitli şekillerde olabilir:

1. Biyotransformasyon enzimini kodlayan genin bulunmaması,
2. Genin regülatör kısımlarında olan mutasyonlardan dolayı genin kaybolması ya da zarar görmesi,
3. İntron-ekzon sınırlarındaki mutasyonlardan dolayı pre-mRNA'nın uçlarının yanlış olarak eklenmesi,
4. Proteindeki önemli olmayan aminoasitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda enzimin aktivitesinin değişmesi,
5. Proteindeki önemli aminoasitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda inaktif enzimin oluşması gibi modeller öngörülmektedir (86).

İnsanlarda GSTM1'in polimorfik olduğu ve bireylerin %35-60'ında bulunmadığı gösterilmiştir. Bu enzim beyaz popülasyonun %50-60'ında bulunmazken, Kuzey Amerikalı siyahların %28'inde ve Nijeryalılarda ise %22 gibi daha düşük yüzdelerde bulunur. Benzer şekilde GSTT1 de polimorfiktir ve insan popülasyonlarının %10-65'inde bulunmamaktadır. Amerikalı beyazların %17'si, Nijeryalıların %39'u, Hindistan'da yaşayan İngilizlerin %3.2'si GSTT1 enzim aktivitesi bulundurmazlar. GSTM1 ve GSTT1 aktivitesinin yokluğu (null genotip) bu genlerin homozigot olarak delesyona uğramasından kaynaklanmaktadır (79, 87).

Organizmanın antioksidan kapasitesinin korunması canlılığın devamı açısından çok önemlidir. Glutasyon eksikliğine bağlı olarak birçok dokuda çeşitli mitokondriyal dejenerasyonla bağlantılı olarak hücre hasarı meydana gelmektedir. Normal bir hücrede, spesifik olarak hücresel kompartmanlara yerleştirilmiş olan oksidan-antioksidan sistemler dengesindeki herhangi bir bozukluk bir çok fizyopatolojik durumun (nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma, kanser, immün hastalıklar gibi) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok hastalığın fizyopatolojisinde yer alan glutasyonun

eksikliğinin, GSH veya GSH öncülleri verilerek önlenebildiği veya geriye döndürülebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

GSTM1, benzopiren ve aflotoksin gibi sitotoksik polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) detoksifikasyonundan sorumludur (88-91). GSTM1 geni 1p13.3 kromozomu üzerinde tanımlanmıştır. Bu genle ilgili olarak GSTM1-a, GSTM1-b ve GSTM1-0 şeklinde üç farklı alel gösterilmiştir (90). GSTM1-0 aleli delesyonludur, null alel olarak adlandırılıp homozigot etki gösterir (90, 92). GSTM1 null aleli enzim aktivitesi göstermezken, diğer iki alel, 534. nükleotidde sitozin ve guanin değişimi sonucu oluşur ancak enzim değişikliğine neden olmazlar (90, 93, 94). GSTM1 null alelinde sitogenetik hasar gelişir (88).

GSTT1, 1,3 butadien, monohalometanları, etilen oksit gibi sigara içimi sonucu ortaya çıkan ve havada bulunan çok sayıda çevresel toksik maddenin detoksifikasyonunda rol oynar (88, 92). GSTT1 geni 22q11.2 kromozomu üzerinde tanımlanmıştır. Bu genle ilgili GSTT1-1 ve GSTT1-0 olarak adlandırılan iki alel gösterilmiştir. GSTT1-0 aleli delesyonludur ve null alel olarak adlandırılıp homozigot etki gösterir. GSTT1 null alelinde enzim aktivitesi görülmez (90).

Oksidatif stresin diyabet, ateroskleroz ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7). GST oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı oluşan defans mekanizmalarından biridir. GST genindeki polimorfizm, oksidatif strese karşı defansı zayıflatır ve diyabet gelişimine olanak sağlar.

GST geni polimorfizmi ile ilgili, özellikle kansere yatkınlık ve kemoterapiye cevap gibi birçok hastalıkta geniş çalışmalar yapılmıştır (8, 9). Sınırlı sayıda çalışmada GST gen polimorfizmi ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır (11, 12).

Yalın ve ark.'nın (10), 2006 yılında Mersin ve çevresinde yaptığı çalışmada, DM etyopatogenezinde GSTM1 gen polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Yine 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada Bid ve ark. (95), Kuzey Hint populasyonu üzerinde GSTM1 gen polimorfizmi ve Tip2 DM arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgular elde etmişlerdir.

GDM ve GST gen polimorfizmi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Bu çalışmanın amacı; Bursa ve çevresinde, GDM ve GST gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlatıldı.(3 Mart 2009, 2009-3/68) Nisan 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, geçmişlerinde veya mevcut gebeliklerinde GDM ile komplike gebeliği olan kadınlar çalışmaya davet edildiler. Çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

50 gr glukoz tarama testi için eşik değer 140 mg/dl olarak alındı. Tarama testi 200 mg/dl üzerinde saptanan olgulara 100 gr OGTT yapılmaksızın GDM tanısı konuldu. 100 gr OGTT için NDDG kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya gebelikleri GDM ile komplike olmuş 50 kadın (Grup I) alındı. Gebelikleri sorunsuz seyretmiş olan 50 kadın (Grup II) kontrol grubunu oluşturdu. Aşağıdaki durumlardan herhangi biri bulunan kadınlar çalışma dışı bırakıldı:

- Kronik karaciğer hastalığı olan kadınlar
- Kronik böbrek hastalığı olan kadınlar
- Çoğul gebelikler
- 50 gram glukoz tarama testi 140 mg/dl üzerinde olup, 100 gram OGTT normal olan kadınlar
- Aşikar DM olan kadınlar

Çalışmaya alınan kadınların yaşları kaydedildi. Hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı ve diğer kronik hastalıklar yönünden kişisel ve aile hikayeleri alındı. Boy, kiloları ölçüldü ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri ayakkabılar ve ağırlık yapabilecek kıyafetler çıkartılarak yapıldı.

Sistolik ve diastolik kan basınçları en az 30 dakikalık istirahati takiben sağ koldan uygun kalınlıkta manşon ile ölçüldü. Daha önce hipertansiyon öyküsü olmayan ancak kan basıncı yüksek çıkan kadınlarda 10 dakika dinlendikten sonra tekrar ölçüm yapıldı ve ikinci ölçüm kaydedildi.

İki gruptaki olgular aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı:

- Demografik özellikler
- Ailede DM öyküsü
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Önceki gebelikte GDM öyküsü
- Boy, Kilo, VKİ

DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan gen analizleri için EDTA'lı tüplere yaklaşık 2 cc'lik periferik venöz kan örneği alındı. DNA izolasyonu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapıldı. İzolasyon için 2 cc EDTA'lı kan steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 cc) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi; oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspanse edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi, 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen süspanse edildi. Bundan sonraki aşamalarda Dr.Zeydanlı DNA izolasyon kiti prosedürü uygulandı. Çöktürülmüş hücre pelleti 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl solüsyon B ve 20 µl solüsyon A eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklenip vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan 2 fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500 µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500 µl solüsyon E

konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100 µl distile su eklenerek çalışılma zamanına kadar - 20°C'de saklandı.

Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü

PCR yöntemi, genomik DNA'nın ısının etkisiyle çift zincirinin tek zincir hale gelmesi sonrasında uygun sıcaklıkta ilgili primerlerin ilgili primer bölgesine yapışması ve DNA Tag polimeraz enzimi katalizörlüğünde ortamdaki dört deoksinükleotid trifosfatın (adenin, guanin, sitozin, timin) yeni zincire eklenmesi sonucunda ilgili gen bölgelerin çoğaltılması temeline dayanmaktadır.

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmini belirlemek için multipleks PCR yöntemi kullanıldı. Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. 25µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı.

- dNTP (10 mM)..... 0,3 µL
- 10x PCR Buffer (Magnezyumlu)..... 2,5 µL
- 10 pmol/ml primer forward..... 1,0 µL
- 10 pmol/ml primer reverse1,0 µL
- dH2O17 µL
- Hasta DNA'sı 3,0 µL
- Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl)0,1 MI

Her bir gen polimorfizmi için Tablo-5'te gösterilen primerler kullanılarak PCR yapıldı.

Tablo-5: GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri için kullanılan primerlerin dizileri.

	Primer (forward)	Primer (reverse)	Oluşan Ürün (Baz çifti)
GST-M1	5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'	5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	219
GST-T1	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'	5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	459
Albumin (kontrol)	5'-GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC-3'	5'-GCCCTAAAAAGAAAATCCCCAATC-3'	350

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PCR yapılmak üzere PCR cihazına yerleştirildi ve belirlenen program uygulandı.

GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmi için PCR döngü programı olarak aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel) 103°C,

1- Başlangıç denatürasyonu 94°C, 5 dakika

2- Denatürasyon 94°C, 1 dakika

3- "Annealing" 57°C, 1 dakika

4- "Extention" 72°C, 1 dakika

5- Son "Extention" 72°C, 10 dakika

(2, 3 ve 4 işlemler sırasıyla 34 siklus)

Jel Elektroforez Protokolü

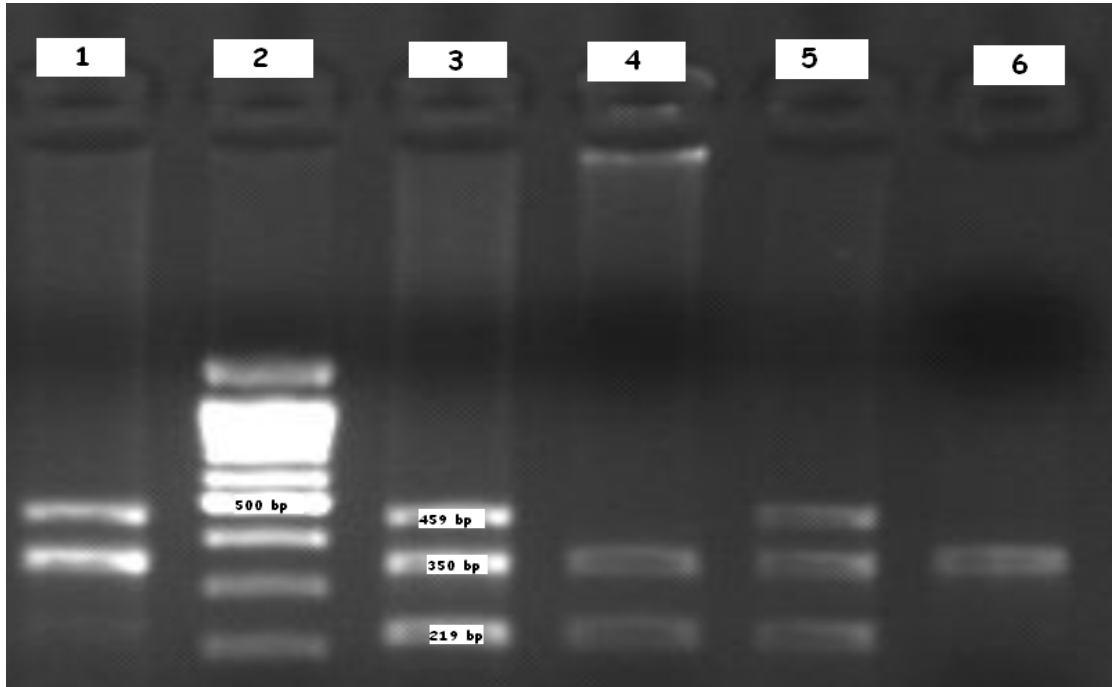
Agaroz Jel Elektroforezi, DNA ve PCR ürünlerinin ayrılması ve tanımlanması için kullanılan standart bir metotlardan biridir. Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektroforezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris-Borik Asit-EDTA (TBE) solüsyonu 45 ml dH₂O ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium-high" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 5L etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakıldı.

Elektroforez tankı 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi. PCR ürünleri brom-fenol mavisi ile muamele edilerek agaroz jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar yürütüldü.

GSTM1 ve GSTT1 çalışmalarında band görülen bireyler pozitif, band görülmeyen bireyler delesyonlu (null) olarak değerlendirilmiştir.

Genotiplerin Belirlenmesi

GSTM1 ve GSTT1'de PCR reaksiyonları sonucu GSTM1 için 219bp, GSTT1 için 459bp ve albumin (kontrol) için 350 bp'lik ürünler elde edilmesi beklendi (Şekil-4).



Şekil-4: Albumin (350 bp), GSTT1 (459 bp) ve GSTM1 (219 bp) PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü. 1 nolu kuyucuk GSTT1 pozitif, GSTM1 null, 2 nolu kuyucuk Ladder (marker), 3 ve 5 nolu kuyucuklar hem GSTT1 hem de GSTM1 pozitif, 4 nolu kuyucuk GSTT1 null, GSTM1 pozitif, 6 nolu kuyucuk hem GSTT1 hem de GSTM1 null.

GSTM1 ve GSTT1 genlerinin delesyon taşıyıp taşımadığının belirlenmesi için kontrol gen olarak albumin geni kullanılmıştır. GSTM1 ve GSTT1 genleri delesyon taşımadıklarında sırasıyla 219 bp ve 459 bp'lik

bantlar vermektedirler. Kontrol bandı olan albumin 350 bp'lik bir bant büyüklüğüne sahiptir. GSTM1 ve GSTT1 genlerinde aynı anda delesyon bulunduran örneklerde jel yürütmesi sonucunda sadece albumin genine ait bandı görülmektedir. Sadece GSTM1 ya da sadece GSTT1 delesyonu taşıyan örneklerde albumin bandı ve delesyon içermeyen genin bandı görülmektedir.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS for Windows Version 17.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler (yaş, gravida, parite, abortus, gibi değişkenler) ortalama, standart deviasyon, minimum-maximum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değişkenlerden, normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmaları parametrik testlerden bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı.

Kategorik değer alan değişkenlerin (GSTM1, GSTT1) gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırmalar yapıldı ve çapraz tablolarla gösterildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo-6’te verilmiştir. Çalışma grubunda ortalama yaş $32,2 \pm 5,1$ kontrol grubunda ise $28,6 \pm 5,7$ olarak saptandı ve çalışma grubunda anlamlı olarak yüksekti. VKİ’de çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($30,2 \pm 4,6$, $28,7 \pm 5,0$, $P=0,1$).

Tablo-6: Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	Çalışma	Kontrol	P
Yaş	$32,2 \pm 5,1$	$28,6 \pm 5,7$	$< 0,01^{\beta}$
VKI	$30,2 \pm 4,6$	$28,7 \pm 5,0$	$0,1^{\beta}$
Önceki gebelikte GDM(%)	2%	0%	$0,3^{\alpha}$
Ortalama arter basıncı	$96,6 \pm 10,9$	$96,6 \pm 10,8$	0,99
Gravidite	$2,5 \pm 1,6$	$1,9 \pm 1,1$	$< 0,05^{\mu}$
Parite	$1,0 \pm 1,0$	$1,0 \pm 1,0$	$0,9^{\mu}$
Abortus	$0,8 \pm 1,2$	$0,3 \pm 0,6$	$0,01^{\mu}$
Sigara	12%	8%	$0,5^{\alpha}$
Alkol	0%	2%	$0,3^{\alpha}$
Ailede DM	26%	10%	$< 0,05^{\alpha}$
50 gram glukoz tarama	187 ± 27	104 ± 16	$< 0,01^{\beta}$

^{μ} non-parametrik testler kullanılmıştır.

^{α} ki-kare testi uygulanmıştır

^{β} örneklem t testi

Çalışma grubunda yaş ($P = < 0,01$), gravidite ($P = < 0,05$), abortus ($P = 0,01$) oranları, ailede DM görülmüş olma sıklığı ($P = < 0,05$) ve 50 gram glukoz tarama testi sonuçları ($P = < 0,01$) anlamlı olarak farklı ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Çalışma ve kontrol gruplarının oluşturduğu tüm populasyon ele alındığında; yaş, gravidite, parite ve 50 gram glukoz tarama sonuçları arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla: 0,37; 0,4; 0,27).

Tablo-7: 100 gr OGTT ve 50 gr glukoz tarama testi sonuçlarının değişik GST gen polimorfizmi durumları ile ilişkisi.

	N	Ortalama	Std. sapma	95%Ortalama güvenlik aralığı		Minimum	Maksimum
				Alt sınır	Üst sınır		
T0 M1 null , T1 (+)	20	94,80	11,242	89,54	100,06	67	113
M1 (+) , T1 null	6	90,33	13,530	76,13	104,53	73	111
M1 (+) , T1 (+)	11	105,36	26,265	87,72	123,01	84	176
M1 null , T1 null	5	103,80	25,193	72,52	135,08	83	147
Toplam	42	98,00	18,529	92,23	103,77	67	176
T1 M1 null , T1 (+)	20	200,60	26,053	188,41	212,79	156	283
M1 (+) , T1 null	6	213,17	26,866	184,97	241,36	167	246
M1 (+) , T1 (+)	11	198,64	44,500	168,74	228,53	98	245
M1 null , T1 null	5	219,60	29,838	182,55	256,65	192	269
Toplam	42	204,14	32,058	194,15	214,13	98	283
T2 M1 null , T1 (+)	20	191,65	27,740	178,67	204,63	139	243
M1 (+) , T1 null	6	195,33	11,622	183,14	207,53	182	212
M1 (+) , T1 (+)	11	187,36	20,901	173,32	201,41	151	227
M1 null , T1 null	5	190,40	31,730	151,00	229,80	160	242
Toplam	42	190,90	24,174	183,37	198,44	139	243
T3 M1 null , T1 (+)	20	145,10	28,639	131,70	158,50	89	213
M1 (+) , T1 null	6	143,83	33,307	108,88	178,79	89	176
M1 (+) , T1 (+)	11	136,73	23,846	120,71	152,75	76	164
M1 null , T1 null	4	149,00	15,556	124,25	173,75	131	166
Toplam	41	143,05	26,557	134,67	151,43	76	213
50gr M1 null , T1 (+)	45	148,98	47,343	134,75	163,20	82	240
M1 (+) , T1 null	9	163,78	35,888	136,19	191,36	102	201
M1 (+) , T1 (+)	34	141,26	49,541	123,98	158,55	73	269
M1 null , T1 null	12	130,92	48,823	99,90	161,94	83	246
Toplam	100	145,52	47,445	136,11	154,93	73	269

100 gr OGTT'nin T0, T1, T2, T3 değerleri ve 50 gr tarama testi değerleri değişik GST gen polimorfizmi durumlarının söz konusu olduğu olgular arasında farklılık göstermemekteydi (ANOVA).

Tablo-8: VKİ'nin değişik GST gen polimorfizmi durumları ile ilişkisi.

	N	Ortalama	Std. Deviasyon	Std. Sapma	95% Ortalama güvenlik aralığı		Minimum	Maksimum
					Alt Sınır	Üst Sınır		
					VKİ M1 null , T1 (+)	45		
M1 (+) , T1 null	9	31,778	5,7463	1,9154	27,361	36,195	25,3	40,0
M1 (+) , T1 (+)	34	29,232	4,0767	,6992	27,810	30,655	22,0	37,5
M1 null , T1 null	12	27,542	4,2741	1,2338	24,826	30,257	21,8	37,3
Toplam	100	29,453	4,8462	,4846	28,491	30,415	20,3	51,0

VKİ değişik GST gen polimorfizmi durumlarının söz konusu olduğu olgular arasında farklılık göstermemekteydi (ANOVA).

Tablo-9: GST gen polimorfizm tiplerinin GDM gelişimi üzerinde etkileri.

		Çalışma grubu n=50 n (%)	Kontrol grubu n=50 n (%)	P
GSTM1	Null	30 (60)	27 (54)	0 ,69 ^α
	Pozitif	20 (40)	23 (46)	
GSTT1	Null	11 (22)	10 (20)	1 ^α
	Pozitif	39 (78)	40 (80)	

^α ki-kare testi uygulanmıştır.

GSTM1 null genotipi çalışma grubunda %60 kontrol grubunda ise %54 oranında saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P = 0,69). GSTT1 null genotipi ise çalışma grubunda %22 kontrol grubunda %20 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P = 1).

Tablo-10: Ailede DM öyküsü ve GST gen polimorfizm tipleri ile bağıntısı.

		Ailede DM var n=18 n (%)	Ailede DM yok n=82 n (%)	P
GSTM1	Null	9 (50)	48 (58,5)	0,6 ^α
	Pozitif	9 (50)	34 (41,5)	
GSTT1	Null	4 (22,2)	17 (20,7)	1 ^α
	Pozitif	14 (77,8)	65 (79,3)	

^αki-kare testi uygulanmıştır

GSTM1 ve GSTT1 null genotipi sıklığı, ailede DM öyküsü olan olgularda sırasıyla %50 ve %22,2; ailesel diyabet öyküsü bulunmayan olgularda ise sırasıyla %58,5 ve %20,7'di. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (P = 0,6 ve P = 1).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gestasyonel diyabeti tarama yöntemlerinde, son 30 yıldır belirgin bir değişiklik olmamıştır (96). Taramanın önemi konusundaki bilinçlilik ve taramanın yaygınlığı özellikle gelişmekte olan ülkelerde son yıllarda giderek artmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde halen taramayı yaygınlaştırma sorunu devam ederken, tarama politikasının yıllardır oturmuş olduğu ve sürdürdüğü gelişmiş ülkelerde ise mevcut tarama programının etkinliği, faydalı olup olmadığı ciddi bir şekilde tartışılmaktadır. Tarama ve antenatal takip hizmetlerinin mükemmel işlediği ülkelerde bile gestasyonel diyabete bağlı bazı komplikasyonların halen azımsanmayacak sıklıkta görülmesi; tarama, tanı ve tedavinin perinatal mortalite ve morbiditeyi değiştirmedeğini bile savunabilecek çalışmaların varlığı, mevcut tarama yönteminin geçerliliğinin yoğun bir şekilde sorgulanmasına yol açmıştır. Mevcut tarama ile ilgili temel dezavantaj, 50 gr glukoz yükleme testi veya 100 gr OGTT'nin duyarlılıkları ve yeterlilikleri değil, taramanın yapıldığı zaman ve tedavi için geriye kalan dar süre aralığı ile ilgili görünmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi taramanın ikinci trimesterin sonunda yapılması, ardından 100 gr OGTT, diyet, tokluk kan şekeri takibi aşamaları zaman alacaktır, ideal tedavi için kalan zaman aralığını daraltacaktır. Tüm bunlar daha etkin bir tarama yöntemi ile ilgili yeni arayışlara yol açmıştır ve çalışmamız bu yeni arayışların bir uzantısıdır.

GDM oluşabileceğini öngörmenin ne kadar faydalı olabileceği sorusunun cevabı literatürde net değildir. Gebeliğin erken döneminde GDM açısından riskli hastayı belirlemenin tedavi için daha fazla süre kazandıracığı, morbiditeyi potansiyel olarak azaltacağı tahmin edilmektedir. Gebeliğin erken döneminde hastaya diyet ve egzersiz başlamak riskli popülasyonda kesin faydalı olacak mıdır? Bu konudaki çalışmalar sınırlı olmakla beraber farklı sonuçlar ve görüşler mevcuttur (97, 98). Gebe olmayan ve Tip II diyabet açısından risk taşıyan popülasyonda yapılan çalışmalarda diyet ve egzersizin Tip II diyabet tanısı sıklığını azalttığı gösterilmiştir (99). Ancak riskli gebelerde, erken diyet başlanması ve egzersizin gestasyonel diyabeti önleyip önleyemeyeceği tam olarak netliğe

kavuşturulamamıştır (97, 98). Egzersizin niteliği ve niceliği, egzersiz ve diyetle gebede insülin direncinin kırılıp kırılmayacağı gibi konular büyük popülasyonlu çalışmalarla çözümlenmeyi beklemektedir.

Tip II diyabet fizyopatolojisinin temelini periferik insülin direnci oluşturur. Belirgin hiperglisemi gelişmeden önceki kompensasyon fazında, vücut periferik insülin direncine hiperinsülinemi olarak yanıt verir. Gebeliğin ilk yarısı gizli diyabete benzer şekilde glukozun periferik kullanımını arttırdığı, maternal glikojen, yağ ve protein depolarının arttığı hipoglisemik bir dönemdir (100, 101). Gebeliğin ikinci yarısı ise aşikar diyabete benzer şekilde gebelik hormonları sayesinde gittikçe büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik, hem açlık hem de tokluk kan glukoz düzeylerinin yüksek tutulmaya çalışıldığı hiperglisemik bir dönemdir (100). Karbonhidrat metabolizma bozukluğu olmayan gebeler bu hiperglisemik dönemi fizyolojik olarak tolere edebilirken, gebelik öncesinden başlayarak insülin direnci olan veya kompanse diyabetli gebelerde bu durum tolere edilemez ve gestasyonel diyabet tablosu ortaya çıkar.

Bazı çalışmalarda DM artmış reaktif oksijen radikalleri ve azalmış antioksidan defans mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. Oksidatif stresin DM ve onun komplikasyonlarının gelişmesinde patojenik faktör olduğu ileri sürülmüştür (102, 103). GST gen ailesi, oksidatif stresin korunmasında kritik öneme sahiptir (104). GSTT1 lipidlerin ve DNA'nın oksidasyonunda, GSTP1 de DNA detoksifikasyon ürünlerinin detoksifikasyonunda görev alırlar. (105). Bu detoksifikasyon mekanizmasının yetersizliği, DM ve GDM gelişiminde risk faktörlerinden biri olabilir. Bu da GST gen durumu araştırılmasının klinik önemini destekler.

Literatürü gözden geçirdiğimizde, çeşitli hastalıklarda GST gen polimorfizmini araştıran birçok çalışma mevcut olmasına karşın, şu ana dek GST gen polimorfizmi ve GDM ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmadığını gözlemledik. GST gen polimorfizmi ve DM ilişkisi hakkında ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttu.

GDM ve diğer gen polimorfizmlerini araştıran çalışmalara baktığımızda; Kwak ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada (106), Koreli

populasyonda, Potassium Voltage-Gated Channel (KCNQ1) gen polimorfizmini araştırmışlardır. 869 GDM'li çalışma grubu ve 632 diyabeti olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış ve KCNQ1 gen polimorfizmi ve GDM arasında bir ilişki saptanmamıştır. Cheng ve ark.'nın (107) in populasyonu üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise ; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma 2 (PPARG2) gen polimorfizminin GDM ile ilişkili olmadığı ne sürülmüştür. Montazeri ve ark.'nın (108) Malezya'da yaptığı çalışmada da; Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa ve beta ile GDM arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İnsanlarda GSTM1'in polimorfik olduğu ve bireylerin %35-60'ında bulunmadığı gösterilmiştir. Bu enzim beyaz populasyonun %50-60'ında bulunmazken, Kuzey Amerikalı siyahların %28'inde ve Nijeryalılarda ise %22 gibi daha düsük yüzdelerde bulunur. Benzer şekilde GSTT1 de polimorfiktir ve insan populasyonlarının %10-65'inde bulunmamaktadır. Amerikalı beyazların %17'si, Nijeryalılarnın %39'u, Hindistan'da yaşayan İngilizlerin %3.2'si GSTT1 enzim aktivitesi bulundurmazlar. GSTM1 ve GSTT1 aktivitesinin yokluğu (null genotip) bu genlerin homozigot olarak delesyona uğramasından kaynaklanmaktadır (79, 87).

Yalın ve ark.'nın (10) Mersin ve çevresinde yaptığı çalışmada; GSTM1 null genotipi DM'li hasta grubunda %64,3; kontrol grubunda ise %32,7 saptanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada GSTT1 null genotipi hasta grubunda %21,4; kontrol grubunda %22,4 olduğu saptanmış ve GSTT1 polimorfizminin, DM gelişiminde etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. GSTP1 polimorfizminin de DM ile ilişkisinin olmadığı iddia edilmiştir.

Bizim alışmamızda; GSTM1 null genotipi GDM'li hasta grubunda %60, kontrol grubunda ise %54 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0,69). GSTT1 null genotipi de, GDM'li grupta %22, kontrol grubunda %20 oranında saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 1).

Diyabetik gebelerin bir diğer özelliği, bu gebelerdeki obezite oranlarının normoglisemiklere göre daha fazla oluşudur. Amerikan Diyabet

Birliği ve ACOG gebelik öncesi VKİ 27 kg/m² ve üstünde olan gebelerin ilk antepartum vizitte diyabet açısından taranmasını, eğer negatif çıkarsa testin 24-28. haftalarda tekrarını önermektedir (109, 110). VKİ arttıkça Tip II diyabet ve değişik derecede glukoz intoleransı açığa çıkma riski artar. Bu risk 27 kg/m² de yaklaşık 4-5 misliken, 35 kg/m²' nin üstünde 40 mislini bulur (111, 112).

Bizim çalışmamızda VKİ; çalışma grubunda 30,2±4,6; kontrol grubunda ise 28,7±5,0 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P = 0,1).

Tip II diyabetli insanlarda ailesel anamnez dikkat çekicidir. Monozigot ikizlerde bir arada görülmesi %100'dür. Kardeşlerin %40'ında ve çocukların üçte birinde anormal glukoz toleransı veya aşikar diyabet gelişir. Eğer anne ve babanın her ikisi de diyabetikse bu oran %60-75'e yükselir. Hedef dokularda insülin direnciyle seyreden GDM'de de benzer ailesel yatkınlık sözkonusudur (113-116).

Bizim çalışma grubumuzda da, kontrol grubuna göre ailesel DM anamnezi (%26-%10) daha sık olarak saptandı. GSTM1 null genotipi, ailede DM öyküsü olan olgularda %50, ailede DM öyküsü olmayan olgularda ise %58,5 oranındaydı ve bu iki grup arasında oransal bir fark saptanmadı (P = 0,6). GSTT1 null genotipi de, ailede DM öyküsü olan olgularda %22,2; ailede DM öyküsü olmayan olgularda ise %20,7 oranındaydı ve bu iki grup arasında da oransal bir fark saptanmadı (P = 1).

Fujita ve ark. (11), Tip II diyabetik nefropatili hastalardaki GSTM1 polimorfizmini incelemişlerdir. GSTM1 null genotipi nefropatili hastalarda %48,6 oranında görülürken, nefropatisi olmayanlarda görülme oranı %55,1' dir. Bu yazarlar, GSTM1 null genotipinin, diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunmadığını ileri sürmüşlerdir.

Donna ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada, aşikar diyabet, gestasyonel diyabet ve kontrol grubundan oluşan 34-41 hafta arası gebelerde plasental GST enzim aktivitesi araştırılmıştır. Enzim aktivitesi aşikar diyabet grubunda anlamlı azalmış bulunurken; kontrol grubu ve gestasyonel diyabet grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Manfredi ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada , GSTT1 ve GSTM1 null genotiplerinin Tip II DM'li hastalarda koroner arter hastalığı gelişimiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüş; Wang ve ark. (118) ise, DM gelişiminde GSTT1 null genotipinin etkili olduğunu ancak GSTM1 null genotipinin etkisi olmadığını iddia etmişlerdir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı yaş farkı olması, GSTP1 gen polimorfizm durumunun incelenmemiş olması ve olgu sayısının sınırlı olması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Çalışmamız GDM ve GST gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri sıklığının GDM'li hasta grubunda daha yüksek oranda gözlenmediğini saptadık. Ancak diğer polimorfizm çalışmalarıyla kıyasladığımızda olgu sayımız oldukça sınırlı kalmaktadır. Bu açıdan varmış olduğumuz sonucun daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bizim bulgularımız; Tip II diyabet patogenezinde rol oynayan GST gen polimorfizmi bağlantılı oksidatif hasar sürecinin, GDM patogenezinde rol oynamadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26- 1: 103-5.
2. Falls J, Milio L. Endocrine disease in pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H (eds). *The Johns Hopkins manuel of gynecology and obstetrics* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. 162-82.
3. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995;79:709-19
4. Seidergard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione S-transferase activity on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7293–7.
5. Awasthi YC, Sharma R, Singhal SS. Human glutathione S-transferases. *Int J Biochem* 1994; 26: 295–308.
6. Garte S. Metabolic susceptibility genes as cancer risk factors: time for a reassessment? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1233–7.
7. Lyons TJ. Oxidized low density lipoproteins: A role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabetes Med* 1991; 8: 411–9.
8. Ryberg D, Skaug V, Hewer A. Genotype of glutathione S-transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1285–9.
9. Watters JW, McLeod HL. Recent advances in the pharmacogenetics of cancer chemotherapy. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4:565–71.
10. Yalin S, Hatungil R, Tamer L. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. *Cell Biochem Func.* 2007; 25: 509–13.
11. Fujita H, Narita T, Meguro H. No association of glutathione S-transferase M1 gene polymorphism with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 2000; 22: 479–86.
12. Watanabe I, Tomita A, Shimizu M. A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 435–55.
13. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes mellitus ve gebelik. Çiçek N, Akyürek C, Çelik C, Haberal A (editörler). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 435-50.
14. Cunningham FG. *Diabetes*. Williams Obstetrics McGraw Hill:2001; 1360-77.
15. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* McGraw Hill:2003;326-38

16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 43–8.
17. Hadden DR. Historical context of hyperglycemia in pregnancy. In: Mc Cance DR, Maresh M, Sacks D. (eds). *A Practical Manual Of Diabetes In Pregnancy* Wiley-Blackwell: 2010. 37-44
18. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–91.
19. 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.
20. Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 1971;50:992–9.
21. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:341–7.
22. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:24–8.
23. Nelson T, Shulman G, Grainger D, Diamond MP. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994;62:491–6.
24. Bektaş S. *Maternal–Fetal Tıp ve Perinatoloji. Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizması*, Ankara: N.T. Kitabevi; 2001. 435–52.
25. Ergeneli MH. *Diyabetes Mellitus Patogenezi ve Sınıflaması*, Kışnişçi HA, Gökşin E (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 364–84
26. Andersen O, Kuhl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1988;18:575–81.
27. Hjollund E, Pedersen O, Espersen T, Klebe JG. Impaired insulin receptor binding and postbinding defects of adipocytes from normal and diabetic pregnant women. *Diabetes* 1986;35:598–603.
28. Handwerker S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343–56.
29. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807–14.
30. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* 1993;42:1773–85.
31. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet Gynecol* 2000;43:99-105.
32. Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-61.

33. Proceed of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. November 8-10, 1990 Chicago. *Diabetes* 1991 Dec;40: 1-101.
34. Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Kişnişçi HA, Gökşin E (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: 1996. 368-72
35. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin Washington DC: 1994.
36. Gestasyonel Diyabet. Kişnişçi HA, Gökşin E (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: 1996. 378-83
37. ACOG Practice Bulletin, Clinical management guidelines for Obstetrician Gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Gestational diabetes*. *Obstet Gynecol* 2001;98:525–38
38. Nahum GG, Huffaker BJ. Racial differences in oral glucose screening test results: establishing race-specific criteria for abnormality in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:517–22.
39. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351–8.
40. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
41. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–85.
42. Thomas R. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine 5th ed*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. 1023-61.
43. Leikin EL, Jenkins JM, Pomerantz GA, Klein L. Abnormal glucose screening test in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 570-3.
44. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73:103-6.
45. Langer O. Prevention of macrosomia. *Bailliers Clin Obstet Gynecol* 1991;5:333-47.
46. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A; Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:646-53.
47. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103–13.
48. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:659–62.
49. Spong CY, Guillermo L, Kuboshige J, Cabalum T. Recurrence of gestational diabetes mellitus: identification of risk factors. *Am J Perinatol* 1998;15:29–33.

50. Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V. Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972;39:421-5.
51. Coustan DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:288-95.
52. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-30.
53. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1995;86:97-101.
54. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995;333:1237-41.
55. Combs CA. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-7.
56. Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-11.
57. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:161-7.
58. Özşener S, Güner H (çeviri editörü). Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri 3.baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık;1998. 249-52.
59. Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:257-68.
60. Rizza T. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*.1991;325:911-6.
61. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subject. *Am J Med* 1981;71:921-8.
62. Jovanovic L, Durak EP, Peterson CM Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestationals diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415-9.
63. Gonzalez J. Management of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol* 2002;45:165-9.
64. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1997 Jul;20:1172-5.
65. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343:1134-8.
66. Langer O, Anyegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R. Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:669-75.
67. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:91-8.

68. Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:807-12.
69. Elliott BD, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:527-30.
70. Board P, Coggan M, Jonhnston P, Ross V, Suzuki T, Webb G. Genetic Heterogeneity Of The Human Glutathione Transferases: A Complex of Gene Families. *Phar Ther* 1990;48:357-69.
71. Sinnet D, Krajinovic M, Labuda D. Genetic Suspectibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lym* 2000;38:447-62.
72. Seidegard J, Ekström G. The Role of human glutathione-S-transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 791-9.
73. Hirvonen A. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 37-47.
74. Raunio H, Pelkonen O: Cancer Genetics. Genetic factors in the activation and inactivation of chemical carcinogens. *Drugs Diet and Disease* 1995; 1:229-58.
75. Orhan H, Şahin G. Glutatyon S-transferazların klinik ve toksikolojik önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995;15: 303-15.
76. Liska DJ. The detoxification enzyme systems. *Altern Med Rev* 1998;3: 187-98.
77. General Principles In: Sipes IG, Mcquuen, Ganddfi AJ, Bond JA (eds). *Comprehensive Toxicology*, Vol.13 Elsevier Science, New York 1997
78. Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. *Phar Rev* 1995; 47: 271-330.
79. Whalen R, Boyer TD. Human Glutathione S-Transferases. *Sem Liver Dis Vol.18*; 1998: 4
80. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1995;30:445-600.
81. Ketterer B, Harris JM, Talaska G, Meyey DJ, Pemple SE, Taylor JB, Lang NP, Kadlubar FF. The Human Glutathione S-Transferase Supergene Family, Its Polymorphism, and Its Effects on Suspectibility to Lung Cancer. *Env Health Persp* 1992;98:87-94
82. Katoh T, Inatomi H, Kim H, Yang M, Matsumoto T, Kawamoto T. Effects of Glutathione S-Transferase (GST) M1 and GSTT1 genotypes on urothelial cancer risk. *Cancer Lett* 1998;132:147-52.
83. Stroombergen M.C, Waring RH. Determination of glutathione S-transferaseyi and 0 polymorphisms in neurological disease. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 141-5.
84. Tozkoparan B, Aytaç SP. Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2007; 27: 139-64.

85. Lee SA, Kim JW, Roh JW, et al. Genetic polymorphisms of GSTM1, p21, p53 and HPV infection with cervical cancer in Korean women. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 14–8.
86. Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen PE. Genetic Polymorphisms on Human N-Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999;29:59-124.
87. Chen CL, Liu Q, Pui CH, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro R., Evans WE, Relling MV. Higher Frequency of Glutathione S-Transferase Deletions in Black Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1997;89:1701-7
88. Singh H, Sachan R, Devi S, Pandey SN, Mittal B. Association of GSTM1, GSTT1 and GSTM3 gene polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a North Indian population. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 303e1-303e6.
89. Uedaa M, Hungb YC, Teraia Y, Saitoc J, Nunobikid O, Nodad S, Ueki M. Glutathione-S-transferase and p53 polymorphisms in cervical carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 736–40.
90. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 733- 43.
91. Chen C, Madeleine MM, Weiss NS, Daling RJ. Glutathione S-transferase M1 genotypes and the risk of squamous carcinoma of the cervix: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 568-72.
92. Sobti RC, Kaur S, Kaur P, Singh J, Gupta I, Jain V, Nakahara A. Interaction of passive smoking with GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India. *Cancer Gen Cyto* 2006; 166: 117–23.
93. Au WW. Life style, environmental and genetic susceptibility to cervical cancer. *Toxicology* 2004; 198: 117-20.
94. Cotton SC, Sharp L, Little J, Brockton N. Glutathione S transferase polymorphisms and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 7–32.
95. Bid HK, Konwar R, Saxena M, et al. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North Indian population. *J Postgrad Med* 2010;56:176-81.
96. Metzger B, Buchanan T, MD, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:251-60.
97. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA, Mottola MF. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:661-74.
98. Mottola MF. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Curr Sports Med Rep* 2007;6:381-6.
99. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2

- diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
100. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: De Cherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies; 2003. 326-37
 101. Spellacy WN. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: Scott JR, Disaia PJ, (eds). *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1997. 343-50
 102. Ha H, Kim KH. Role of oxidative stress in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:18–21.
 103. Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 135–44.
 104. Hayes JD, Strange RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic Res* 1995; 22: 193–207.
 105. Strange RC, Fryer AA. The glutathioneS-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 231–49.
 106. Kwak SH, Kim TH, Cho YM, et al. Polymorphism in KCNQ1 are associated with gestational diabetes in Korea population. *Harm Res Paediatr* 2010;74:333-8.
 107. Cheng Y, Ma Y, Peng T, et al. Genotype discrepancy between maternal and fetal Pro 12 Ala polymorphism of PPARG2 gene and its association with gestational diabetes mellitus. *Zhanqha Fu Chan Ke Za Zhi* 2010;45:170-3
 108. Montazeri S, Nalliah S, Radhakrishnan AK. Association between polymorphisms in human tumor necrosis factor-alpha (-308) and -beta (252) genes and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:139-45
 109. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF (eds). *Williams Obstetrics* Appleton & Lange; 2001. 567-618
 110. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 103-5
 111. George A. Bray: Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2583-9.
 112. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–6.
 113. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: De Cherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies; 2003. 326-37
 114. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T, Dermott MC (eds). *The Endocrine Secrets*. Hanley and Belfus Medical Publishers; 2004. 1-61
 115. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill Companies; 1998

116. Donna J, Douglas D, Timothy S. Effects of gestational and overt diabetes on human placental cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Drug Metab Dispos* 1997;26:367-71
117. Manfredi S, Calvi D, Del Fiandra M, Botto N, Biagini A, Andreassi MG, Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* 2009;10:29-34.
118. Wang G, Zhang L, Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, PR China, *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341: 310–3.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Candan Cengiz olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Tufan Bilgin, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Osman Haldun Develiođlu, Prof. Dr. Hakan Ozan, Yard. Doç. Dr. Kemal Özerkan ve değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Aral Atalay, Uzm. Dr. Bilge Çetinkaya Demir, Uzm. Dr. Neriman Çelik'e, tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Tahsin Yakut ve Dr. Mutlu Karkucak'a, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Fulya Kanar'a, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, hastane personeline ve gösterdikleri büyük fedakarlık için canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bursa'da doğdum. İlk öğrenimimi Bursa Murat Hüdavendigâr İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Bursa Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimimi, 1997-2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. 2005 Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi hakkı kazandım.