



T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

OKSİDATİF STRESİN GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSTAKİ ROLÜNÜN DİNAMİK TİYOL-  
DİSÜLFİT DENGESİ ARACILIĞI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan KÜÇÜKOSMAN

UZMANLIK TEZİ

Rize-2020



**T.C.**

**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**

**ANABİLİM DALI**

**OKSİDATİF STRESİN GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSTAKİ ROLÜNÜN DİNAMİK  
TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ ARACILIĞI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Neslihan KÜÇÜKOSMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doc. Dr. Gülşah BALIK**

**Rize-2020**

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “**Oksidatif Stresin Gestasyonel Diyabetes Mellitustaki Rolünün Dinamik TiyoI-Disülfıt Dengesi Aracılığı İle Değerlendirilmesi**” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemleri kabul ettiğimi beyan ederim.

İmza

AD-SOYAD

# İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetes Mellitus	3
2.1.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
2.1.1.1.İmmün Aracılıklı Diyabet (Tip 1A)	4
2.1.1.2.İdiopatik Diyabet (Tip 1B)	5
2.1.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
2.1.3.Diğer Diyabet Tipleri	5
2.1.3.1.Beta Hücrelerinin Genetik Defektleri	5
2.1.3.2.İnsülin Etkisinde Genetik Defektler	6
2.1.3.3.Egzokrin Pankreas Hastalıkları	6
2.1.3.4.Endokrinopatiler	6
2.1.3.5.İlaç-Kimyasal Madde İlişkili Diyabet	6
2.1.3.6. Enfeksiyonlar	7
2.1.3.7.İmmün aracılıklı nadir nedenler	7

2.2.Gestasyonel Diyabet	7
2.2.1.Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı ve Risk Faktörleri	7
2.2.2.Gestasyonel Diyabet Sıklığı	8
2.3.Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler	8
2.3.1.Gebelikte Karbonhidrat Fizyolojisi ve Metabolizması	8
2.3.2.Gebelikte Lipid Metabolizması	10
2.3.3.İnsülin ve C-peptit	11
2.3.4.Gebelikte İnsülin Duyarlılığı	11
2.3.5.Gebelikte İnsülin Direnci	11
2.4.GDM Patogenezi	12
2.4.1.GDM'de İnsülin Direnci	12
2.4.2.Diyabet ve Oksidatif stres	13
2.4.2.1.Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi	14
2.4.2.2.Proteinlerin Glikasyonu ve AGE Oluşumu	14
2.4.2.3.Poliol Yol	15
2.4.GDM'de Obstetrik ve Perinatal Problemler	15
2.4.1.Makrozomi	16
2.4.2.Omuz distosisi ve doğum travması	17
2.4.3.Müdahaleli ve Sezaryen Doğum	17
2.4.4.Hipertansiyon–Preeklampsi	17
2.4.5.Neonatal Metabolik Bozukluklar	18
2.4.6.Doğum Sonrası Oluşan Riskler	18
2.5.GDM için Tarama	19

2.5.1.Tarama için Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri	21
2.5.2.GDM Taramasında Diğer Yöntemler	22
2.5.2.1.İdrarda Glukoz Taranması	22
2.5.2.2.Rastgele Kan Glukoz Ölçümü	22
2.5.2.3.Açlık Kan Glukozu Ölçümü	23
2.5.2.4.Glikolize Hemoglobin Düzeyi Ölçümü	23
2.6.GDM Tanı Testleri	23
2.6.1. İki Aşamalı Test	23
2.6.2.Tek Aşamalı Test	23
2.7.GDM Tanı Kriterleri	25
2.7.1.100 gram OGTT Uygulamasında Dikkat Edilecek Noktalar	25
2.8.GDM Tedavi Yaklaşımları	25
2.8.1.Diyet Tedavisi	26
2.8.2.Egzersiz	26
2.8.3.İnsülin Tedavisi	26
2.9.Oksidatif Stres,Serbest Radikal Ve Etkileri Ve Türleri	27
2.9.1.O <sub>2</sub> <sup>-</sup> (Süperoksid)	27
2.9.2.H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Hidrojen Peroksid)	28
2.9.3.OH (Hidroksil Radikali)	28
2.9.4.NO (Nitrik Oksid)	29
2.9.5.Geçiş Metalleri	29
2.10.Diyabette Antioksidan Mekanizmalar	30
2.10.1.Antioksidan Enzimler	30

2.10.1.1.Süperoksid Dismutaz	30
2.10.1.2.Katalaz	31
2.10.1.3.Glutatyon Peroksidaz	31
2.10.1.4.Glutatyon Redüktaz	32
2.10.1.5.Glutatyon S-Transferaz (GST)	32
2.10.2.Antioksidan Vitaminler	32
2.10.2.1.E Vitamini	32
2.10.2.2.A Vitamini	33
2.10.2.3.C Vitamini	33
2.10.3.Glutatyon	34
2.10.4.Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi	34
2.10.5.Yeni Testin Prensibi	35
2.10.5.1.Test Reaktifleri	35
2.10.5.2.Reaktif1 (total –SH )	35
2.10.5.3.Reaktif 1 ' (native -SH)	36
2.10.5.4.Reaktif 2	36
2.10.5.5.Reaktif 3	36
3.MATERYAL VE METOD	37
3.1.YÖNTEM	37
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	61
7.ÖNERİLER	64

KAYNAKLAR	65
EKLER	84
EK1. HASTA TAKİP FORMU	84
EK2. ETİK KURUL ONAYI	85
TEŞEKKÜR	86
ÖZGEÇMİŞ	87





## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekil No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Grupların gebelik yaş dağılımı	42
Şekil 2. Tüm grupların yaş dağılımı	43
Şekil 3. Tüm grupların BMI dağılımı	44
Şekil 4. Nativ Tiyol düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	46
Şekil 5. Total Tiyol düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	48
Şekil 6. Disülfid düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	50
Şekil 7. İndex 1 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	52
Şekil 8. İndex 2 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	54
Şekil 9. İndex 3 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	56

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2. Gebeliğin ilk yarısında karbonhidrat metabolizması	10
Tablo 3. Gebeliğin ikinci yarısında karbonhidrat metabolizması	10
Tablo 4. GDM ve Gebelik Komplikasyonları	16
Tablo 5. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Klinik Tarama ve Risk Grupları	20
Tablo 6. GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri	22
Tablo 7. GDM tanısında kullanılan tarama testleri	24
Tablo 8. Gruplarının demografik özellikleri	41
Tablo 9. Grupların nativ thiol( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri	45
Tablo 10. Grupların total thiol( $\mu\text{mol/L}$ ) değerler	47
Tablo 11. Grupların disülfid( $\mu\text{mol/L}$ )değerleri	49
Tablo 12. Grupların Disülfid /Nativ thiol(%) değerleri	51
Tablo 13. Grupların Disülfid/Total thiol(%) değerleri	53
Tablo 14. Grupların Nativ thiol/Total thiol(%) değerleri	55

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACOG</b>	: American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association, Amerikan Diyabet Derneği
<b>AGE</b>	: Glikasyon Son Ürünleri
<b>Cys</b>	: Sistein
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DTNB</b>	: 5,5'-ditiobis- 2-nitrobenzoik asit
<b>EDPSG</b>	: European Diabetic Pregnancy Study Group, Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GLUT-1</b>	: Glucose Transporter-1, Glukoz Taşıyıcı-1
<b>GLUT-4</b>	: Glucose Transporter-4, Glukoz Taşıyıcı Protein-4
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>GTT</b>	: Glukoz Tolerans Testi
<b>HbA1c</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein, Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HPL</b>	: Human Plasental Laktojen

<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>H2O2</b>	: Hidrojen Peroksid
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>IGF-I</b>	: Insulin Growth Factor-1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGT</b>	: Impaired Glucose Tolerance, Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>IPF-1</b>	: İnsülin Promotor Faktör-1
<b>IRS</b>	: Insulin Receptor Substrate, İnsülin Reseptör Substratı
<b>IRS-I</b>	: Insulin Receptor Substrate-I, İnsülin Reseptör Substratı-I
<b>IRTK</b>	: İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz
<b>IUGR</b>	: Intrauterine Growth Restriction, İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>LGA</b>	: Large of Gestational Age, gebelik yaşına göre büyük
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	: Sodyum Borhidrür
<b>NADH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NDDG</b>	: National Diabetes Data Group, Ulusal Diyabet Veri Grubu
<b>NFκB</b>	: Nükleer Faktör Kapa B

<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>OH</b>	: Hidroksil Radikali
<b>O2<sup>-</sup></b>	: Süperoksid
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin
<b>PI-3</b>	: Fosfatidil İnositol-3
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>PPAR- <math>\gamma</math>1</b>	: Peroksisomal Proliferatör Aktive Reseptör –Gama1
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksid Dismutaz
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TCEP</b>	: Fosfin
<b>Tris</b>	: 2-karboksietil
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>WHO</b>	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

**4-DPS** : 4,4'-ditiopiridin

**8-OHdG** : 8-Hidroksi Deoksiguanozin

**-SH** : Sülfhidril



## ÖZET

**Amaç:** DM ile ilgili yapılan son araştırmalarda hücrenel antioksidan savunma sisteminin etkilerinin azalmasına ve reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir ancak oksidatif stresin GDM'de etkileri net olarak bilinmemektedir. Çalışmada GDM'de oksidatif stresin varlığını dinamik tiyol-disülfid dengesi aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışma prospektif olup, Ekim 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekteştirildi. Çalışmaya 18-40 yaş arası 24. hafta ile 40. hafta arasında gebeliği olan 75 gr oral OGTT yaptırmış 34 tane GDM tanılı gebe, 30 tane sağlıklı gebe ve 37 tane 18-40 yaş arası gebe olmayan sağlıklı kadın dahil edildi. Serum tiyol ve disülfid seviyeleri bakıldı. Parametrelerin kontrol, GDM, non-gebe grupları içindeki korelasyonları incelendi.

**Bulgular:** GDM grup ve non-gebe grupların BMI' leri, Kontrol grup ve GDM grupların BMI' leri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Non-gebe grubu, GDM ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek nativ tiyol ve total tiyol düzeylerine sahiptir. Non-gebe grubu, kontrol ve GDM gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük index 1 ve index 2 düzeylerine sahipti.

Non-gebe grup ile kontrol grupların Total tiyol ve nativ tiyol düzeyleri, non-gebe grup ile GDM grupların nativ tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Total tiyol düzeyleri GDM grup ile kontrol grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.015$ ). Disülfid düzeyleri non-gebe grup ile GDM grupları ve GDM grup ile kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.002$ ,  $p<0.010$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız gebelerde antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde tiyol/disülfid dengesinin ölçüldüğu önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diyabetes mellitus, tiyol-disülfid, oksidatif stres, gebelik

## ABSTRACT

**Aim:** Recent studies of DM have shown that the effects of the cellular antioxidant defense system are reduced and that reactive oxygen radicals increase, but the effects of oxidative stress on GDM are not clearly known.

The aim of this study was to evaluate the presence of oxidative stress in GDM by means of dynamic thiol-disulfide balance.

**Material and Method:** The study was prospective and was performed between October 2018 and December 2018. The study included 34 pregnant women with GDM and 30 healthy pregnant women aged between 18-40 years who had 75 grams oral OGTT between 24th and 40th weeks and 37 non-pregnant women between 18-40 years of age. Serum thiol and disulfide levels were measured. Correlations of parameters in control, GDM, non-pregnant groups were examined.

**Results:** When the BMI of the GDM group and non-pregnant groups were compared, the BMI of the control group and GDM groups were compared, there was a statistically significant difference between the groups ( $p < 0.001$ ). The non-pregnant group had significantly higher levels of native thiol and total thiol than GDM and control. The non-pregnant group had significantly lower index 1 and index 2 levels than the control and GDM groups. When the total thiol and native thiol levels of the non-pregnant group and the control groups were compared and the native thiol levels of the non-pregnant group and GDM groups were compared, there was a statistically significant difference between the groups ( $p < 0.001$ ). There was a statistically significant difference between the total thiol levels of GDM and control groups ( $p = 0.015$ ). Disulfide levels were significantly different between non-pregnant and GDM groups, and between GDM and control groups ( $p < 0.002$ ,  $p < 0.010$ ).

**Conclusion:** Our study was found to be consistent with the results of previous studies in which thiol/disulfide balance was measured in the evaluation of antioxidant capacity in pregnant women.

**Key Words:** Gestational diabetes mellitus, thiol-disulfide, oxidative stress, pregnancy



## 1.GİRİŞ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelik esnasında tanı konan diyabetes mellitus (DM) çeşididir (1). Türkiye'de GDM prevalansı, çalışmanın coğrafi konumuna ve kullanılan tanı testlerine bağlı olarak %1,2-27,9 arasında değişmektedir (2). Önceki yıllara kıyasla, tüm dünyada artan obezite ve ileri anne yaşına bağlı olarak GDM prevalansı artmaktadır (3). Gebelik süresince fetüsün gelişmesini sağlamaya yönelik glukoz metabolizmasında çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir. Hastalığın etiolojisinde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler arasında yaş, çevresel ve genetik faktörler, yaşam tarzı, yüksek vücut kitle indeksi yer almaktadır (4). GDM'nin neden olduğu hiperglisemi, maternal ve neonatal komplikasyonlara yol açar. Kısa vadede GDM maternal hipertansif hastalıklar, fetal makrozomi, fetal distres, amniyotik sıvı anomalileri, omuz distosisi ve sezaryen doğum riskini arttırmaktadır (5). GDM'li kadınlarda uzun vadede tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski % 50 artmıştır (6). Ayrıca GDM'li anneden doğan çocuklar yaşamları boyunca obezite, glikoz intoleransı, tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon riski altındadırlar (7). Biyolojik sistemlerin oksidan ve antioksidan üretimi arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres ile sonuçlanır.

Gebelik, oksidan ve antioksidan arasındaki bu dengenin oksidanlar lehine bozulduğu durumlardan biridir. Çünkü, plasenta mitokondriyal açıdan oldukça zengindir. Böylece gebelikte oksijen tüketimi önemli ölçüde artar ve aşırı miktarda serbest oksijen radikali üretilir (8). GDM'li kadınlar, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi veya yetersiz koruyucu mekanizmalardan dolayı sağlıklı gebe kadınlardan daha fazla oksidatif strese maruz kalmaktadır (6,7).

Tiyol-disülfid dengesi, hücreleri koruyan ve oksidatif hasarın etkilerini minimuma indiren bir antioksidan savunma sistemidir. Oksidatif stres varlığında, tiyoller oksitleyici

ajanlarla reaksiyona girer ve proteinler arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna katkı sağlar (9). Oksidatif stres ortadan kalktığında ise, disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenir. Böylece antioksidan savunma sayesinde, apoptoz ve protein yapılarının stabilizasyonunda önemli rol oynayan dinamik tiyol/disülfid homeostazı korunmuş olur (10,11). Literatürde GDM, diyabetes mellitus ve prediyabette tiyol/disülfid homeostazının nasıl değiştiği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmayla oksidatif stresin GDM üzerindeki rolünün dinamik tiyol-disülfid dengesi aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus insülin etkisindeki ve/vaya salgısındaki defektten kaynaklanan kronik bir hastalıktır (12). İnsülin etkisindeki yetersizlik, azalmış insülin sekresyonu ve/veya insüline yetersiz doku yanıtı sonucu oluşur. Hastalarda hem etki azlığı hem de salgı defekti birlikte saptanabilir.

Artmış glukoz seviyeleri dehidratasyona yol açarak özellikle polidipsi olarak kendini gösterir. Çeşitli mantar ve bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı artırabilir. Kronik hiperglisemiye maruziyet uzundönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Kronik dönemde mikrovasküler ve makrovasküler patolojilere yol açabilir. Diyabetik ayak ülserleri ve eklem hastalıkları hastalarda görülen ve morbiditeden sorumlu nedenlerinden bazılarıdır.

Diyabetes mellitusun 4 çeşidi bildirilmiştir (Tablo 1) (12). Tip 1 diyabette insülin sekresyonu tamamen eksiktir. Tip 2 diyabette ise insülin etkisinde direnç meydana gelmiştir ve beta hücre salgısı azalmıştır. GDM ise ilk defa gebelik sırasında saptanan glukoz intoleransı durumudur (12).

**Tablo 1.Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması**

<b>I-Tip 1 Diyabet</b>
a. İmmün mekanizmaya bağlı diyabet b. İdiopatik
<b>II-Tip 2 Diyabet</b>
<b>III-Diğer Tipler</b>
a. $\beta$ -hücre genetik defektleri b. İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler c. Ekzokrin pankreasın hastalıkları d. Endokrinopatiler e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diabet f. Enfeksiyonlar g. İmmün Mekanizmaya Bağlı Nadir Formlar h. Diyabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar
<b>IV-Gestasyonel Diabetes Mellitus</b>

### **2.1.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus**

#### **2.1.1.1.İmmün Aracılıklı Diyabet (Tip 1A)**

Pankreastaki beta hücrelerinde otoimmün defekt neticesinde meydana gelir. İnsülin otoantikoru, adacık hücre otoantikoru, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları hastaların çoğunda saptanmıştır. Bununla birlikte hastalık HLA ile de ilişkilidir. HLA-DR/DQ genleri hastalığa neden olabildiği gibi koruyucu olabilir. Hastadan hastaya beta hücresi yıkım hızı farklı olabilir. Çocuklarda bu durum hızlı ve sıklıkla ketoasidoz ile prezente olurken, erişkinlerde daha yavaştır ve ketoasidoz nadir görülür. Çünkü, rezidüel beta hücre fonksiyonu koruyucu etkilidir.

İmmün aracılıklı diyabet her yaşta olabilirken daha çok adolesan hastalığıdır. Beta hücresinin immün aracılıklı yıkımına neden olan genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de etkilidir. Bu hastalar genellikle zayıftır. Ancak, obezite tanıda dışlama kriteri değildir. Bu olgular vitiligo, pernisyöz anemi, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklara da yatkındırlar.

### **2.1.1.2.İdiopatik Diyabet (Tip 1B)**

Bu formda etiyoloji net değildir. Hastalar kronik insülinopeniktir ve otoimmünite ile ilişkili kanıt mevcut değildir. Tip 1B çoğunlukla genetik yatkınlığa sahiptir ve HLA ilişkili değildir (12).

### **2.1.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Diyabetli hastaların yaklaşık olarak %90-95'ini oluşturur. Tip 2 DM'de insülin direnci ve nispeten insülinde eksiklik mevcuttur. Beta hücresi, artmış insülin ihtiyacını karşılayamaz ve hastalık belirginleşir. Etiyolojisi çevresel ve genetik nedenler suçlanmakla birlikte net değildir. Beta hücrelerinde yıkım tip 2 diyabette olmaz. Genellikle obezite, yaş ve sedanter yaşam gelişiminde suçlanır. Bu hastalarda ketoasidoz nadir görülür ve hastaların çoğunluğunda vücut kitle indeksi artmıştır. Hastalığın başlangıcında sinsi seyretmesi dolayısı ile hastalara yıllarca teşhis konulamayabilir. Sonuçta bu hastalar tanı aldıklarında komplikasyonların gelişimi yönünden çok risklidirler. Farmakolojik tedavi ile insülin direnci iyileştirilebilir; fakat, tamamen iyileşme nadirdir (12).

### **2.1.3.Diğer Diyabet Tipleri**

#### **2.1.3.1.Beta Hücresinin Genetik Defektleri:**

Bazı diyabet formlarında beta hücresinde monogenetik bozukluk vardır ve 25 yaştan küçük hastalarda saptanan hiperglisemi ile karşımıza çıkar. Maturity onset diyabetes of the young (MODY) olarak isimlendirilen diyabetin bu formunda insülin salgılanmasında defekt olup, insülin etkisinde defekt saptanmaz. Otozomal dominant geçiş özelliği vardır. Dolayısıyla ailenin diğer fertlerinde de diyabet tanısı mevcuttur. Otoantikörler yoktur. Şimdiye dek kromozomlardaki 6 gen bölgesinde defekt tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan tür 12. kromozomda HNF-1 $\alpha$  olarak bilinir (MODY3). Bir diğeri ise kromozom 7p'deki glukokinaz geninde mutasyonlar sonucu oluşur ve hasarlı glukokinaz molekülü üretilir (MODY2). Glukokinaz insülin salgısının indüklenmesinde görevlidir ve adeta bir glukoz sensörü gibi çalışır. Glukoz ile uyarılan insülin sekresyon

eşığı yükselmiştir. Diğer formda ise kromozom 20q'da HNF-4 $\alpha$  geninde mutasyon sonucu oluşur (MODY1). HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. İnsülin promotor faktör-1 (IPF-1) geninde mutasyon MODY4, HNF-1 geninde mutasyon MODY 5, nöro D1 geninde mutasyon ise MODY6 olarak bilinir. ZAC/HYAMI gen defekti neonatal diyabete yol açarken, beta hücresinde potasyum kapılı kanal defekti kronik neonatal diyabete yol açmaktadır. Sağlıklı ve diyabetle ilgili sıklıkla tRNA lösin geninde 3243. Pozisyonunda mutasyon saptanır ve A-G transisyonuna neden olur (12,13).

#### **2.1.3.2.İnsülin Etkisinde Genetik Defektler:**

Diyabetin nadir olan sebeplerinden biri de insülin etkisindeki genetik defektlerdir. Sonuçta, ciddi hiperglisemi ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Bazen bu mutasyonlarla birlikte Akantosis nigrikans da bulunabilir. Tip A insülin rezistansında, kadınlarda hiperinsülinemiye kistik overler ve virilizasyon bulguları eşlik eder (14).

#### **2.1.3.3.Egzokrin Pankreas Hastalıkları:**

Pankreastaki belirgin defekte neden olan hastalıklar sonucunda diyabet gelişebilir. Pankreatit, pankreatektomi, travma ve pankreas karsinomu bunlardan bazılarıdır.

#### **2.1.3.4.Endokrinopatiler:**

Birçok hormon insülin etkisini antagonize ederek diyabet gelişimine neden olur. Growth hormon, glukagon, epinefrin ve kortizolün aşırı salgılanması diyabete yatkınlık oluşturur. Hipokalemi de insülin salgısını inhibisyona uğratar. Bu durumda tümör eksizyonu ya da patolojinin düzeltilmesiyle hipergliseminin normale dönmesi patognomoniktir.

#### **2.1.3.5.İlaç-Kimyasal Madde İlişkili Diyabet:**

İlaçlar insülin salgılanmasında defekt ya da direnç artışına yol açarak glukoz intoleransının gelişmesine sebep olur. Nikotik asit, glukokortikoidler, interferon  $\alpha$  gibi ilaçlar bunlara örnektir.

### **2.1.3.6.Enfeksiyonlar:**

Koksakivirus B, konjenital rubella, sitomegalovirus, kabakulak virüsü ve adenovirus gibi enfeksiyonlar beta hücrelerinde harabiyet yaparak diyabete yol açarlar.

### **2.1.3.7.İmmün aracılıklı nadir nedenler:**

Santral sinir sisteminde Stiff-Man sendromu olarak bilinen otoimmün bir hastalıktır (15). Bu vakalarda glutamik asid dekarboksilaz otoantikorları seviyesi oldukça yüksektir ve diyabet eşlik eder. Anti-insülin reseptör antikorları, dokulardaki insülin reseptörlerine etki yoluyla diyabet yaparlar. Bazı vakalarda da agonist gibi davranıp hipoglisemi yaparlar. Bazı vakalarda ise akantozis nigrikans eşlik eder ve Tip B insülin rezistansı olarak isimlendirilirler. Klinefelter sendromu gibi kromozomal hastalıklarda beta hücresi olmamasına sekonder diyabet oluşmaktadır (12).

## **2.2.Gestasyonel Diyabet**

### **2.2.1.Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı ve Risk Faktörleri**

GDM ilk kez gebelikte farkedilen, hiperglisemi ile seyreden durumdur. GDM tanısı, gebenin insülin tedavisi alması veya gebelik sonrasında diyabetin devamından etkilenmez(16,17). Gebelerin %0.2-0.5'i tip I DM tanılı hastalardan oluşur (18). Gebelik öncesi dönemde Tip 2 DM tanısı alan hastalar için de yaklaşık olarak bu değerler söz konusudur (19). GDM gebe hastalarda % 1-6 oranında mevcuttur (20) .

Gebelik başlı başına fizyolojik bir insülin direnci halidir. Hastaların bazılarında genetik insülin direnci ve obezite mevcudiyeti aşikar diyabet oluşumunu kolaylaştırmaktadır. GDM,  $\beta$ -hücrelerinde disfonksiyon ve insülin direnci ile seyreder (21). GDM tanılı gebeler, gebelik sonrası dönemde tip 2 DM gelişimi açısından artmış riske sahiptir(%16-73) (22,23,24). Ayrıca gestasyonel diyabet mevcudiyeti metabolik sendromun erken belirtisidir (25) .

GDM'nin etiyolojisi hala net değildir. Etiyolojisinde birinci derece akrabalarında diyabet tanısı, gebelikten önce obezite varlığı, 25 yaştan daha büyük gebe kalan kadın olmak, makrozomik bebek doğurma ve annenin kendisinin makrozomik doğma hikayesi,

bozulmuş GTT öyküsü, glukozüri varlığı, PCOS tanısı mevcudiyeti, gebelik hipertansiyonu (GHT) gelişmesi en çok suçlanan nedenlerdendir (26).

### **2.2.2. Gestasyonel Diyabet Sıklığı**

2011'de IDF (International Diabetes Federation) dünyadaki diyabet prevalansını %8.3 şeklinde açıklamıştır. 2010 yılında Türkiye'de yapılan TURDEP 2(Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2) çalışmasında diyabet prevalansı %13.7 olarak bildirilmiştir (27). Dünyadaki diyabet hastalarının yaklaşık % 90-95'ini tip 2 diyabetli hastalar oluştururken, yaklaşık olarak % 5-10'luk kısmını ise tip 1 diyabetliler doldurmaktadır. Yılda ortalama 78 bin çocuğa tip 1 diyabet tanısı konmaktadır. Diyabet sıklığıyla ilişkili olarak, ileri anne yaşı ve obezite artışı sebebiyle GDM prevalansı da artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde GDM prevalansı yaklaşık %1,7-11,6 oranında olduğu düşünülmektedir(28). Yılda 200.000'den daha fazla gebe GDM tanısı almaktadır (12). Tüm gebelerin %1,3' ü gebe kalmadan önce diyabet tanısı almaktadır (29). GDM gebelerin yaklaşık olarak %7' sinde saptanırken, obez hastalarda oran yükselmektedir (28).

## **2.3. Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler**

### **2.3.1. Gebelikte Karbonhidrat Fizyolojisi ve Metabolizması**

Gebelikte hormonal durum değişikliği nedeni ile pankreastaki  $\beta$  hücrelerinde hiperplazi meydana gelir. Böylece glukozu insülin cevabında artış olur ve glukoz hızla tüketilmeye başlar. Bu durum annenin açlık kan şekerinde düşmelere neden olur. Bundan dolayı ilk trimesterde hipoglisemiye sık rastlanır (30). Gebelikte postprandiyal kan şekeri seviyeleri ile insülin seviyelerinde yükselme oluşur. Annede yağlar, glikojen ve proteinler daha fazla depo edilir. Aminoasitler plasentayı rahatlıkla geçtiği için, fetal insülin salgılanmasını aktive ederler. Gebeliğin ilk dönemlerinde insülin yüksekliği lipid yapımını indükler ve glikojen seviyesi baskı altındadır (31). Annede kan glukoz seviyesi



arttığında fetal glukoz düzeyi de yükselir. Böylece, fetus pankreası uyarılır ve normale göre daha fazla insülin salgısı olur (32). Gebelikte ilerleyen dönemlerde anabolizma yerini katabolizmaya bırakır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan human plasental laktojen (HPL), plasentaya paralel olarak artış gösterir ve 10. haftadan 20. haftaya kadar artıp sonunda maksimum seviyeye ulaşır. İnsülin direnci etyolojisinde rol alan HPL, insüline afinitesi yüksek hücrelerde glukoz alımını bloke eder.

Gebelikte insülin direnci reseptör sonrası düzeyde defekte uğrar (33). İnsülin; kendi reseptörlerini veya insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I)'i aktive ederek fetal büyümeyi uyarır. Diyabetik bebeklerde makrozomi mekanizması bu şekilde açıklanabilir (34). Normal gebeliklerde son dönem insülin sensitivitesinde yaklaşık %44 azalma saptanmıştır (31). Sağlıklı gebelerde insülin direncindeki artışla beraber üretiminde de artış paraleldir. Diyabetiklerde ise artmış insülin direnci gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hiperglisemiye neden olur. Artan HPL düzeyleriyle birlikte yağ asitleri, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artışları da hiperglisemiye katkı sağlarlar (35). Plasentada glukoz taşınması insülininden bağımsızdır ve kolaylaştırılmış diffüzyon ile transportu sağlanır. Burada rol alan protein Glukoz Taşıyıcı-1 (GLUT-1)'dir (36). İnsülin polipeptit yapıda olduğu için plasentayı geçemez. HPL, plasentadan sentezlenen bir hormondur ve maternal insülin salgısını artırarak fetusun glukoz almasını düzenler (37). Normal bir gebelikte, insülin artışı ve direnci söz konusudur. Sonuç olarak; gebelikteki hormonal değişim diyabete yatkınlık oluşturur (Tablo2-3).

**Tablo 2. Gebeliğin ilk yarısında karbonhidrat metabolizması**

<b>Değişiklik</b>	Östrojen Progesteron Artışı	İnsulin Artışı
<b>Etki</b>	Anabolik etki	Anabolik etki
<b>Metabolik Değişim</b>	Dokulardaki glikojen artar, karaciğerde glukoz yapımı azalır.	Periferik glukoz tüketimi artar, açlık kan glukoz seviyesi azalır.

**Tablo 3. Gebeliğin ikinci yarısında karbonhidrat metabolizması**

<b>Değişiklik</b>	HPL Artışı	Prolaktin Artışı	Kortizol Artışı
<b>Etki</b>	Diabetojenik etki-glukoz toleransı azalır.	İnsülin rezistansı artar.	Açlık hissinde artış
<b>Metabolik Değişim</b>	Beslenme esnasında metabolizmada artış	Karaciğer glukoz depoları azalır, Karaciğer glukoz oluşumu artar.	Fetusa glukoz ve aminoasit geçişi

### 2.3.2. Gebelikte Lipid Metabolizması

Gebelerde lipid metabolizması da değişim gösterir. Gebeliğin ilk üç ayında fetüs kullanımı nedeniyle yağ depolanması ve aminoasit kullanımı artar. Son dönemde ise maternal lipid katabolizması hızlanır. Erken gebelikte yağ hücre metabolizmasında

insülin önemlidir. Gebeliğin ileri evrelerinde ise HPL seviyeleri yüksektir ve insüline ters etki göstererek lipolizi indükler. Gebelik boyunca en fazla değişim trigliserit seviyesinde pozitif yönde olur. Son üç aydaki artışın önde gelen sorumlusu VLDL olmakla birlikte diğer parametrelerde de artış görülür (38,39). Gebelik haftasına paralel olarak trigliserit, fosfolipid ve kolesterol düzeylerinde artış olur. Bu durum; diyabet tanılı gebelerde metabolik stresin artışına yol açar (40,41) .

### **2.3.3. İnsülin ve C-peptit**

İnsülin pankreastan salındıktan sonra karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalarak yarısı dolaşıma katılabilir (42). Bu nedenle açlıkta insülin seviyesi düşük saptanır. Hiperglisemi durumunda saptanan insülindeki azalma ise Tip I ve Tip II diyabetin etiyolojisinde rol alır (42). C-peptid, proinsülin insüline dönüşmesi sırasında açığa çıkar. İnsülin hepatik dolaşıma katıldığı için, C-peptidin yarılanma ömrü insülininkinden yaklaşık olarak 7 kat daha fazladır (43) .

### **2.3.4. Gebelikte İnsülin Duyarlılığı**

Gebeliğin ilk dönemlerinde gebelerde insülin duyarlılığı yaklaşık %10 azalma gösterir. İlerleyen dönemlerde ise bu durum daha bariz hale gelir. Bu durum Tip II diyabeti olan hastalarla benzerdir (44). Plasenta ve fetusun insülininden bağımsız olarak glukoz tüketimi, insülin duyarlılığında azalma seviyesinin tahmin edilenden daha fazla olabileceğini akla getirmektedir (45) .

### **2.3.5. Gebelikte İnsülin Direnci**

Gebelerde insülin direncinin etyolojisi henüz net olmamakla birlikte gebelerin dolaşımındaki çoğu hormon ve sitokinler suçlanmaktadır. Gebelikte özellikle ilerleyen dönemlerde insülin seviyesindeki artışa karşın glukoz tüketiminin az olması insülin direnci varlığını kanıtlamaktadır (46). Gebeliğin son üç ayında sağlıklı ve diyabet tanılı gebelerde insülin direnci artışı, gebe olmayan kontrol grubuna göre üç kat daha fazla saptanmıştır (33). Gebelikte ileri dönemlerde oluşan insülin direnci sonucunda fetoplasental yapılarda hormon yapımı artma eğilimindedir. Buna paralel olarak anne hormon seviyelerinde de artış olur İnsülin direncinde rol oynayan en önemli faktörün HPL olabileceği savunulmuştur. Ancak HPL'nin esas etkisinin,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını arttırması olduğu gösterilmiştir (47). Gebeliğin son trimesterinde hormona duyarlı lipazların aktivitesindeki artışta öncelikle HPL suçlanmaktadır (48). Yapılan son

çalışmalarda HPL'nin, iskelet kasında fosfotidil inositol-3 üretimini arttırması yoluyla sinyal iletiminde defekt yaptığı ve insülin direncinde rol oynadığı saptanmıştır (49). Ayrıca farklı çalışmalarda adiponektin, tümör nekrozis faktör-alfa, ghrelin ve leptin gibi faktörlerin insülin direnci oluşumuna katkı sağladığı düşünülmüştür. Ancak, TNF- $\alpha$  dışında hiçbirinin insülin direnci ile direkt ilişkisi kanıtlanamamıştır (50). TNF- $\alpha$ 'nın çoğu patolojik olayda insülin direnci gelişimini indüklediği saptanmıştır (51). TNF- $\alpha$ , insülin reseptör fosforilasyonunu bozarak gebelerde insülin ile indüklenmiş glukoz taşınmasına negatif etki yaptığı gösterilmiştir (51). Ayrıca gebelerde IRS-I seviyelerinde de düşüş saptanmıştır (52). Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör-Gama1 (PPAR-  $\gamma$ 1), insülin duyarlılığında ve lipid depolanmasında önemli olan faktörlerden biridir (53,54). Gebelerde seviyelerinde düşüş saptanmıştır. Bunun nedeni TNF- $\alpha$  artışı kaynaklı olduğu zannedilmektedir (55) .

## **2.4. GDM Patogenezi**

### **2.4.1. GDM'de İnsülin Direnci**

Gestasyonel diyabette ayrıca kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonu azalır. Böylece insülinin reseptör aktivitesi ve GLUT-4'ün glukoz taşınmasında düşüş meydana gelir ve IRS-1'de fosforilasyon azalır (56). Gestasyonel diyabetteki insülin reseptör sinyal iletimi kapsamında öncelikle tirozin fosforilasyonunda azalma olur (55). Tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu, insülin reseptör tirozin kinaz'ı (IRTK) aktive eder ve hücredeki insülin reseptör substratı (IRS) proteinlerini fosforile eder. İnsüline bağımlı hücrelerde glukoz transportunda hücre içi protein IRS-1 önem arzeder. IRS-1 ise fosfotidil inositol-3 kinazı (PI-3) aktif hale getirir. GDM'de IRS-1 düzeyleri gebe olmayan obez hastalara göre % 30-50 az olduğu saptanmıştır. GDM'de IRS-1 düzeylerinin % 52 oranında daha az olduğu ve doğum sonrası altıncı haftada normale geldiği bildirilmiştir (49). İnsülin direnci gelişiminde IRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırması da suçlanmaktadır. Bu mekanizmayla GLUT-4 düzeyi azalır. Böylece insüline direnç oluşur (50).

#### 2.4.2. Diyabet ve Oksidatif stres

1980'den bu yana diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü araştırılmaktadır (57). Yapılan bu çalışmalarda, metabolik stres, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon ve sorbitol yol aktivitesi sonucundaki meydana gelen defektin serbest radikal üretiminde artışa yol açtığı (58) ve antioksidan savunma sisteminde değişime neden olduğu vurgulanmaktadır (59,60,61,62,63).

Antioksidan enzimlerin üretimlerinin ve antioksidan durumun pankreas adacık hücrelerinde diğer dokularla karşılaştırıldığında minimum seviyede saptanmıştır (64,65). Pankreastaki defektin, hiperglisemi sonucunda oluşan toksik etki dolayısıyla olduğu tahmin edilmektedir (66).

Hidrojen peroksidin, OH radikaline dönüşmesinden sonra insülin reseptör sinyal sistemini etkilediği ve sinyal transdüksiyon basamaklarındaki rolünün önemi araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (67). Serbest radikal artışı insülinin üretimini azaltarak ve beta hücrelerinin yıkımına neden olarak etki ettiğini saptayan çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir (67,68).

T ve B lenfositler beta hücreleri üzerindeki toksik etkilerini de serbest radikaller vasıtası ile yaptığı zannedilmektedir (69).

Diyabet geliştirilerek yapılan rat deneylerinde oksidatif stres belirteçlerinden olan 8-OHdG (8-hidroksi deoksiguanozin) seviyelerinde de yükselme saptanmıştır (70). Serbest radikal oluşumu hiperglisemiye bağlı direkt etki olduğu savunulan çalışmaların (71) yanı sıra glukoz düzeyi fazla olan ortamda yapıldığında da serbest radikal üretiminin olduğu saptanmıştır (72,73). Hiperglisemi ile oksidatif stres ilişkisi in vivo çalışmalar ile de teyit edilmiştir (74). Yapılan hayvan çalışmalarında diyabet meydana getirmek için kullanılan streptozotosinin (75), oksidan maddeler oluşumu vasıtasıyla langerhans adacıklarını defekte uğratmakta ve uygunsuz NO cevaplarıyla diyabete yol açtığı sanılmaktadır (76,77).

Hiperglisemi ile birlikte trigliserit yüksekliğinin de diyabet komplikasyonları açısından bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir (78,79,80).

Diyabetik hastaların çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun fazla olduğu, yapılan araştırmalar sonucunda saptanmıştır. Bu durumun enzimatik ya da nonenzimatik

lipid peroksidasyonu artışından kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz net değildir. Lipid peroksidasyonu, hem hücre prostoglandinlerinden, hem de hücre lipidlerinden, enzim kullanılmaksızın meydana gelmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda, plazmadaki lipid peroksid artışının, vasküler hastalık ve trigliserit yüksekliği ile ilgili olduğu gösterilmektedir (76,81,82).

Yine araştırmalarda, vasküler komplikasyonlara sahip diyabet tanılı hastalarda, LDL'nin oksidasyonu ve glikasyonunda, hiperglisemiye sekonder yükselme varlığı gösterilmiştir. Diyabet tanılı hastalarda, lipidlere ilaveten proteinlerin oksidasyonu da fazla olmaktadır. Böylece; diyabetik komplikasyonlar meydana gelmektedir (76,83,84).

Hiperglisemiye sekonder ROS üretimi üç temel mekanizma ile açıklanmaktadır (85).

#### **2.4.2.1. Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi**

Bir geçiş elementi mevcudiyetinde glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna dönüştürülür. Bu reaksiyonlar, hidroksil radikali oluşumu ile son bulur. Hücre içindeki glukozun oksidasyonu NADH'nın oluşumuna neden olur. NADH solunum zincirinde ATP üretiminde gerekli enerjiyi sağlamada önemli rol oynar. Bu reaksiyon sürecinde süperoksit radikali oluşur. Glukoz seviyesi arttığında süperoksit radikal üretimi de artar. Mitokondrideki solunum zinciri ROS üretiminin temel kaynağıdır. Yapılan çalışmalarda, diyabetteki patolojilerin çoğunun mitokondrideki ROS artışı ile alakalı olduğu gösterilmiştir (86,87,88).

#### **2.4.2.2. Proteinlerin Glikasyonu ve AGE ( Glikasyon Son Ürünleri) Oluşumu**

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonunda, glikasyon reaksiyonlarını indüklerler. Glikasyona uğramış proteinler, serbest oksijen radikali oluştururlar (89). Bunlar glikasyon son ürünleri (AGE) olarak adlandırılırlar (90). AGE'ler, endotel hasarı yapabilir ve serbest radikal üretebilirler (91,92). Çalışmalar, AGE'lerin serbest radikal üretiminde pozitif etkisi olması yanında, serbest radikallerin de hücre içindeki AGE üretimine katkı sağladığını vurgulamaktadır (93). Giardino ve arkadaşları hücrede AGE oluşumu ve lipid peroksidasyonu arasında önemli ilişki varlığını, dolayısı ile lipid peroksidasyonda azalma sağlanmasıyla AGE oluşumunun da minimize edilebileceğini

göstermişlerdir (94). Diyabetik nefropati geliştirilen ratlara AGE inhibitörleri verildiğinde albüminürinin gerilediği saptanmıştır (95). Diğer çalışmalarda ise AGE ve serbest radikaller, protein kinaz C (PKC)'yi indükledikleri saptanmıştır. Aktive PKC, vasküler komplikasyonların patogenezi üzerine önemi olduğu düşünülmektedir (96,97,98).

### **2.4.2.3. Poliöl Yol**

Glukoz seviyelerin yüksekliği, poliöl yolu vasıtasıyla sorbitol oluşumuna yol açar. Bu tepkimedeki aldoz redüktaz işlevinde hücre içi NADPH tüketilir. Okside glutatyonun redüksiyonu ve nitrik oksit (NO) sentezi için NADPH gerekir. Dolayısıyla sorbitol yolu aktivasyonunun devamı NADPH'ın yokluğuna ve antioksidan kapasitede sınırlamalara neden olmaktadır (99). Redükte glutatyon ve NO sentezinin azalmasıyla diyabetin vasküler komplikasyonları aşık hale gelir (76). NO azalması endonöronal kan akımı azlığına ve hipoksi ve iskemiye yol açmaktadır. Sonuçta nöronal hücrelerde defekt meydana gelmektedir (100,101). Glukozun sorbitol yolu tepkimesinin başka bir sonucu da miyoinozitol seviyelerinde ve dolayısıyla Na-K ATP-az enzim aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu durum sinir iletiminde önemlidir (102,103).

Sorbitol ayrıca toksin gibi de davranır. Dolayısı ile nöropati, retinopati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir

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

Gebeliğin son 4-8 haftasında açlık hiperglisemisinin mevcudiyeti, son trimesterdeki ani fetal ölüm ile paralellik gösterir. GDM'de fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi riskleri yüksektir. Gestasyonel diyabette hipertansif hastalıklar ve prezentasyon anomalileri prevalansı da yüksektir (Tablo4). Bu nedenle doğum şekli sezaryen olması 10 kat fazladır.

**Tablo 4. GDM ve Gebelik Komplikeasyonları**

1. Hidroamniyoz
2. Preeklampsi
3. Fetal organomegali ve makrozomi
4. Konjenital ve kardiyak anomaliler
5. Doğum travması
6. Müdahaleli ve sezaryen doğum riskinde artış

#### **2.4.1. Makrozomi**

Gestasyonel diyabetin en çok karşılaşılan komplikasyonudur. Makrozomiyle ilgili maternal faktörler arasında hiperglisemi, obezite, ileri yaş ve multiparite vardır. Genel obstetrik popülasyonda bebek doğum ağırlığı 4500 gramın üzerinde olan hasta oranı %2 iken, GDM 'de %4 olduğu tahmin edilmektedir (104). Tedavi olmayan GDM tanısı olan gebelerin yaklaşık %20-30'unda bebeklerin doğum ağırlığının 4000 gramdan yüksek olduğu sanılmaktadır (105). Makrozomi tanısı üzerinde karar kılınan kesin bir kriter olmadığından, onun yerine gebelik yaşına göre büyük (LGA) terimi sıklıkla kullanılmaktadır (106). Gebeliğin ikinci yarısında fetal büyüme hızı daha fazla arttığı için, bu dönemdeki annedeki hiperglisemi fetal insülin artışına neden olur ve böylece fetal büyüme indüklenir. Hiperglisemisi olan kadınlarda 2. trimesterden sonra yapılan düzenli kan şekeri takibi LGA riskinde azalmaya neden olabilir. GDM tanılı gebelerin LGA'lı bebekleri sağlıklı gebelerin LGA'lı bebeklerine göre antropometrik olarak daha değişiktir. Bu fetuslarda özellikle omuz ve gövde kısımlarında aşırı yağlanma vardır. O nedenle; omuz distosisi, brakial pleksus yaralanmaları ve klavikula kırığı sıklığı artar (107). Buna paralel olarak sezaryen doğumla sonuçlanan sefalopelvik uygunsuzluk da sıklıkla karşımıza çıkar. Makrozomi birçok metabolik komplikasyonla yakından ilişkilidir. Bu



bebeklerde son dönemde ani fetal ölüm ve kardiyak asimetrik septal hipertrofi de nadir değildir (108) .

#### **2.4.2. Omuz Distosisi ve Doğum Travması**

GDM tanılı gebelerin bebeklerinde brakial pleksus yaralanması ve klavikula fraktürü ile sonlanabilen omuz distosisi riski artar. Omuz distosisi sıklığı diyabetik anne bebeklerinde 6 kat daha fazladır. Brakial pleksus hasarı bebeklerin yaklaşık %5-22'sinde kalıcı hasar bırakabilir (109) .

#### **2.4.3. Müdahaleli ve Sezaryen Doğum**

GDM tanılı gebelerde intrauterin gelişme geriliği (IUGR), makrozomi ve prezentasyon anormallikleri dolayısı ile müdahaleli ve sezaryen doğum prevalansı artmıştır. Kan şekeri kontrolünün optimal yapılamadığı gebelerde oluşan makrozomik fetuslarda sezaryenle doğum oranı %47 civarındadır. Kan şekerleri regüle edilemediğinde ise bu oran maksimum düzeye ulaşır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlıkla birlikte başarısız doğum indüksiyonu ve fetal distrestir. Coustan, omuz distosisi öyküsü olan ve mevcut gebeliğinde tahmini fetal ağırlığı 4500 gramın üzerinde olan hastalarda 40. haftada sezaryenle gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir (110). Diğer gebelerde doğum şekli normal vaginal doğum olarak tavsiye edilirken, indüksiyon gereken durumda servikal prostaglandin tercihi en iyi seçenektir.

#### **2.4.4. Hipertansiyon–Preeklampsi**

Hipertansiyon ve preeklampsi genel olarak gebeliğin son evrelerinde gelişmektedir. GDM ile preeklampsi birlikteliği tanımlanmıştır, ancak altta yatan mekanizmaların ne olduğu hala net değildir. Gebelerdeki endotel hasarının, yükselmiş anjiyotensin-2 ve vazopressin seviyelerine yetecek miktarda prostasiklin (PGI2) üretilmemesine yol açtığı tahmin edilmektedir. Gebeliklerin yaklaşık olarak %5-10 oranında rastlanmaktadır. Proteinüri gibi vasküler patolojileri olan diyabetik gebelerde preeklampsiyle sıklıkla karşılaşılmaktadır. Normotansif gebelere göre perinatal mortalite 20 kat daha fazladır. Bundan dolayı, maternal ve fetal mortalitenin esas sebebi olarak kabul görmüştür. İnsulin direnci ile hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki

kanıtlanmıştır. Erkeklerle gebe olmayan kadınlarda bu korelasyon net olarak ortaya konulmuşken, gebelerde bu bağlantı tam olarak gösterilememiştir (111). Araştırmalarda erken gebelik haftasında GDM tanısı alan ve tedavide insülin gereken gebelerde, sağlıklı gebelere göre ortalama arteriyel kan basınçları daha fazla saptanmıştır. Yapılan son çalışmalarda glukoz seviyesi ile preeklampsi şiddeti arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (112). Bu durum diyabetik hastalardaki esas erken doğum sebebidir. Preeklampsinin etyolojisinde az da olsa insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir (18).

#### **2.4.5. Neonatal Metabolik Bozukluklar**

GDM tanılı annelerin bebeklerinde hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi durumların birlikteliği fazladır. Hipoglisemi sıklığı yaklaşık %25-40 oranında saptanmıştır (113). Kan şekeri regüle edilen annelerde de hipoglisemi yüksek oranlarda tespit edilmiştir (114). Diyabetik anneden doğan bebeklerin umbilikal kordundaki eritropoetin düzeyleri artmıştır. Bunun sonucunda yenidoğan sarılığı sıklığı ve fototerapi gereksinimi fazladır (109).

#### **2.4.6. Doğum Sonrası Oluşan Riskler**

Yaşla birlikte diyabet insidansı artma eğilimindedir. Vücut Kütle indeksi'ne (VKİ) göre obez olan popülasyonda artmış risk bariz göze çarpar. Obezite süresinin fazla olması da diyabet riski ile paraleldir. Tip II DM tanılı hastaların çoğunluğu obezdir. GDM sonrası Tip II diyabet gelişme sıklığı çevresel faktörlere göre %9-70 arasında değişmektedir (109). Gebeliğinde insülin kullanan kadınlarda Tip II DM gelişim riski daha fazladır (115). Parite artışı, DM etyolojisinde risk faktörleri arasında gösterilmemiştir (116). ADA, GDM tanılı gebelerin postpartum 6.-8. hafta ve sonrasında da 3 yıl arayla tarama yapılmasını tavsiye etmektedir (117). Gebelikteki hiperinsülinemi doğum sonrası hızla yaklaşık %30-50 azalır. Azalma postpartum 6-12 hafta süresince yavaşta olsa devamlılık arzeder. GDM tanılı gebelerin çoğunda postpartum erken dönemde kan şekeri seviyeleri normale gelir. O nedenle postpartum 6-12. haftalar arasında OGTT ile değerlendirilmesi ileride gelişmesi muhtemel Tip II DM açısından önem arzeder (23). Yapılan çalışmalarda,diyabetik anne bebeklerinde sağlıklı annelerinkine göre 20 kat fazla diyabet geliştiğini ve bu bebeklerde obezite insidansının arttığını bildirmişlerdir (23,118).

## 2.5. GDM İçin Tarama

Gebelikteki tarama testleri tanı koymaktan ziyade risk altındaki grubu saptamayı amaçlar. GDM taraması gereksinimi, kimlere hangi yöntemle yapılacağı hala tartişma konusudur. 1994'den önce Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG) 50 gr tarama testini 30 yaş ve üzerindeki tüm kadınlarla birlikte, 30 yaştan küçük kadınlarda yalnız risk faktörüne sahip olanlara tavsiye etmiştir (119). Sonrasında bu konuda değişiklikler yapılarak riskli tüm popülasyonlara tarama tavsiye edilmiştir (120). 1997 yılına dek ADA tüm gebelere 50 gr OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) nermiştir (121). Fakat sonrasında taramanın maliyet-etkinlik açısından düşük riskli popülasyonda zararı dşnld. Son yapılan Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı'nda gebe popülasyonunda risk grupları bildirildi ve tarama için öneriler verildi (Tablo-5) (122). GDM taramasında risk faktörlerine göre yapılmış algoritmaların kullanımı kolay değildir (123). ACOG, tüm gebelerin taranmasının daha kolay olduğunu bildirmiştir (124).

**Tablo 5. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Klinik Tarama ve Risk Grupları**

<b>Risk Kategorisi ve Klinik Karakterler</b>	<b>OGTT için Öneriler</b>
<b>Yüksek risk</b> (aşağıdakilerden en az biri)	Antepartum ilk vizitte mutlaka tarama yapılır; Sonuç normal saptanırsa 24-28. haftalarda tekrar uygulanır.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obezite (VKİ&gt;27 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>• Birinci derece yakınında diyabet hikayesi</li><li>• Glukoz intoleransı hikayesi</li><li>• Önceki gebeliklerde makrozomik bebek hikayesi</li><li>• İdrarda glukozüri saptanması</li></ul>	
<b>Orta risk</b>	24-28. haftalarda OGTT uygulanır.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu</li></ul>	
<b>Düşük risk</b> (aşağıdaki tüm kriterler)	Tarama gerekli değildir.
<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;25 yaş gebeler</li><li>• Düşük riskli ırksal veya etnik gruba mensup olmak</li><li>• Birinci derece yakınlarında DM hikayesinin olmaması</li><li>• Gebelik öncesi dönemde ve gebelikte alınan kilonun normal sınırlarda olması</li><li>• Kötü obstetrik öykünün olmaması</li><li>• Anormal glukoz testi hikayesinin olmaması</li></ul>	

### 2.5.1. Tarama için Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Taramada riskli hasta grubu saptamak amaçlanmıştır. Sadece hikayeye dayanan eski taramada GDM'li gebelerin yarısının atlandığı tespit edilmiştir (125). 1990 yılında 24.-28. haftalar arasındaki tüm gebelere 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi tavsiye edilmiştir. Bu test 50 gr glukozun oral yoldan verilmesiyle uygulanır. Günün herhangi bir saatinde açlığa bakılmaksızın verilebilir. Glukoz verildikten 1 saat sonra venöz serumdan ölçüm yapılır.

50 gr glukoz yükleme testinde eşik değerler açısından fikir birliği yoktur. Eşik değer 140 mg/dl olursa hastaların %10-15'ne 3 saatlik OGTT yapılması gerekir. Bu eşik değerdeki sensitivite %80, spesifite ise % 90 olmakla birlikte hastaların %20'sinde tanı konamamaktadır (126). 2002 yılında yapılan bir çalışmada GDM tarama yöntemlerinde kullanılan eşik değerlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir (127). Bununla birlikte, ADA ve ACOG eşik değeri 140 mg/dl olarak tavsiye etmektedir (128,129).

50 gr OGTT'nin günümüzde kullanılan eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

- 50 gr OGTT < 140 mg/dl ise normal kabul edilir.
- 50 gr OGTT; 140-200 mg/dl arası ise 100 gr OGTT uygulamasına geçilir.
- 50 gr OGTT≥200 mg/dl ise GDM tanısı konarak tedaviye başlanır.

GDM taramasında hasta tarafından daha iyi tolere edilebilen farklı testler de vardır (130). Ancak, bu testlerin sensitivitesi OGTT'ye göre daha azdır (Tablo 6).

**Tablo 6: GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri**

<b>Tarama yöntemi</b>	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Özgüllük (%)</b>
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glukoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glukoz (88 mg/dl)	88	78
Açlık glukoz (74 mg/dl)	92	44
50 gr GTT (1.saat 140 mg/dl)	59	91
50 gr GTT (1.saat 135 mg/dl)	61	88
50 gr GTT (1.saat 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

## **2.5.2. GDM Taramasında Diğer Yöntemler**

### **2.5.2.1. İdrarda Glukoz Taranması**

Özgüllüğü düşük ve değişkendir (%7-46) ve yüksek yalancı pozitiflik oranına sahiptir. Günümüzde kullanılmamaktadır (131).

### **2.5.2.2. Rastgele Kan Glukoz Ölçümü**

Son yenen yemekten iki saatten daha az süre geçtiğinde ölçülen serum glukozunun 116 mg/dl'den fazla veya son yenilen yemekten iki saatten fazla zaman geçtiğinde ölçülen glukozun 105 mg/dl'yi geçmesi durumunda kullanılabilir. Bu taramanın sensitivitesi %40 iken spesifitesi %70-80 dir (132).

### **2.5.2.3. Açlık Kan Glukozu Ölçümü**

Eşik değer, 75 veya 85 mg/dl olarak kabul edilir ve tartışmalıdır. Eşik değerlerin altında tanı testine gerek olmadığı gibi bu yöntem sayesinde glukoz tolerans testi uygulamalarının yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir (133) .

### **2.5.2.4. Glikolize Hemoglobin Düzeyi Ölçümü**

HbA1c eritrosit bünyesinde düşük seviyelerde mevcuttur. Glukoz ile hemoglobin A1'in beta zincirlerinin M terminal amino gruplarının bir araya gelmesi ile oluşur. HbA1c 120 günde yavaş ve nonenzimatik yolla oluşur. Böylece, 4-6 haftadan daha uzun süre glisemik seviyenin geriye dönük bir göstergesidir. HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobin konsantrasyonunun %4'ünden sorumludur. Tanıda yeri yoktur. Tedavinin etkinliği açısından objektif bir test olup egzersiz ve yemekten etkilenmez.

## **2.6. GDM Tanı Testleri**

### **2.6.1. İki Aşamalı Test**

ABD ve dünyadaki birçok ülkede kullanılan en sık testtir. Açlık durumu gözletilmeksizin içilen 50 gr glukozdan bir saat sonraki serum glukoz seviyesi 140 mg/dl'den yüksekse 100 gr OGTT'ye geçilir. Carpenter ve Coustan Kriterleri'nin baz alınması tavsiye edilmektedir(122). Carpenter ve Coustan'nın eşik değerleri kullanılarak yapılan geniş çaplı bir çalışmada perinatal sonuçlar karşılaştırdığında, düşük eşik değerler kabul edildiğinde gebelerde GDM tanısı artmıştır. Ancak, uygun tedavi verilmesiyle makrozomik bebek sayısında gerileme saptanmıştır (134).

### **2.6.2. Tek Aşamalı Test**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu (EDPSG) GDM tanısında 75 gram OGTT'yi tavsiye etmektedir ve gebe olmayan erişkinlerin tanısında uluslararası kabul görmüştür. Ayrıca, tek aşamalı bu testte GDM ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tanımlanabilir (135). Bu test iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımlandı (122). Hem tanıda hem de taramada kullanılabilir olması bu testin avantajları arasındadır.

**Tablo 7. GDM tanısında kullanılan tarama testleri**

<b>İki Basamaklı Yöntem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 50 gram oral glukoz yükleme sonrası 1. saat Plazma glukoz <math>\geq 140</math> mg/dl(7.8mmol/l) ise 100 gram glukoz yükleme testi uygulanır.</li><li>● 100 gram glukoz yükleme testi minimum 8 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde yapılmalıdır.</li><li>● Aşağıdaki değerlerden en az ikisinin tespiti GDM tanısı koydurur:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Açlık plazma glukoz <math>\geq 95</math>mg/dl</li><li>○ 1. Saat <math>\geq 180</math>mg/dl</li><li>○ 2. Saat <math>\geq 155</math>mg/dl</li><li>○ 3. Saat <math>\geq 140</math>mg/dl</li></ul></li></ul>
<b>Tek Basamaklı Yöntem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 75 gram OGTT minimum 8 saat açlık sonrası sabah saatlerinde uygulanmalıdır.</li><li>● Aşağıdaki değerlerden en az birinin tespiti GDM tanısı koydurur:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Açlık plazma glukoz <math>\geq 92</math>mg/dl</li><li>○ 1.Saat <math>\geq 180</math>mg/dl</li><li>○ 2.Saat <math>\geq 153</math>mg/dl</li></ul></li></ul>



## 2.7. GDM Tanı Kriterleri

GDM tanısında belirlenen uluslararası ölçütler yoktur. WHO tarafından tek aşamalı test ve Carpenter ve Coustan 'in belirlediği eşik değerler önerilmektedir (135). Ayrıca kapiller veya venöz kandan yapılan kan glukozu ölçümlerini kabul etmektedir. ABD'de ise 100 gr OGTT kullanılmaktadır (120). ACOG eşik değerlerle ilgili hem NDDG'nin hem de Carpenter ve Coustan'ın eşik değerlerinin kullanılabileceğini bildirmiştir (Tablo7 ).

### 2.7.1. 100 gram OGTT Uygulamasında Dikkat Edilecek Noktalar

Test hastalara sabahın erken saatlerinde uygulanmalıdır ve minimum 8, maksimum 14 saatlik açlık yeterlidir. En az üç gün kesintisiz diyet yapılmış olmalıdır. Çünkü karbonhidrattan fakir diyet insülin cevabını bozarak testi olumsuz etkiler. Hasta test süresince efor sarfetmemeli ve mümkün olduğunca oturmalıdır. Ayrıca test öncesi en az oniki saat sigara içilmemelidir, en az yarım saat istirahat edilmelidir ve ölçüm sonrasında 100 gram glukoz solusyonunu maksimum 5 dakikada bitirilmelidir. Sonuçlarda iki veya daha fazla eşik değer yüksekliği tespiti GDM tanısı koydurur.

ADA ve WHO GDM tanısında 75gr OGTT'yi önermiştir. Ancak örgütlerin tanı için önerdiği eşik değerler farklılık arz etmektedir. WHO'dan farklı olarak, ADA'nın eşik değerleri açlık 95 mg/dl ve 2. saat 155 mg/dl'dir. Bu değerlerden sadece birinin yüksek olması bile tanıda yeterlidir. OGTT'de tek yüksek değer olması halinde 32. haftada testin tekrar edilmesi gerekse de hastalarda polihidramnios, makrozomi, sezaryen doğum ve preeklampsi oranının arttığını saptayan çalışmalar vardır (136,137,138). 50 gr glukoz tarama testinin anormal ve 100 gr OGTT'nin normal bulunduğu gebelerde de %11-12 oranında makrozomi tespit edilmiştir (37). OGTT bulantıdan dolayı uygulanamıyorsa, 25 gr intravenöz glukoz tolerans testi yapılabilir.

## 2.8. GDM Tedavi Yaklaşımları

Tedavide gebelerin kan şekeri düzeylerini normal sınırlarda tutabilmek amaçlanmıştır. Çünkü maternal kan şekeri eşik değeri fetal riskler açısından maalesef bilinmemektedir. Açlık ile birlikte postprandiyal glukoz değerlerinin de normal seviyede olması gerekir. Çalışmalarda postprandiyal 1. saat glukoz değerleri 120-140 mg/dl

arasında olduğunda makrozomi ihtimalinin en az olduğu gösterilmiştir (139,140). ACOG 1994'te hedef açlık serum glukoz değerinin 105 mg/dl ve tokluk 2. saat serum glukoz değerinin 120 mg/dl olmasını önermiştir. 1998' de ise hedef açlık kan glukoz düzeyi 95 mg/dl, tokluk 1. saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında olması tavsiye edilmiştir (122). Tedavi yaklaşımları ise diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

### **2.8.1. Diyet Tedavisi**

Tedavinin temelini oluşturur. Amaç kan glukoz seviyesini regüle ederken, ketoasidoza yol açmadan bebeğe ve anneye ihtiyacını sunabilmektir. İçeriği; yüksek oranda lif içerecek şekilde yaklaşık %50-55'ini kompleks karbonhidrat, %20-30'unu özellikle doymamış yağ, %20-30'unu protein oluşturmalıdır. Diyet ile maternal kan şekerinde yaklaşık olarak 15-20 mg/dl'lik azalma beklenir. Diyet periferik insülin direncini zayıflatmada çok önemlidir. Hastaların çoğu obez olmakla birlikte, bu hastalarda az miktarda kilo kaybı dahi çok önemlidir. Diyabetik annelere gebelik süresince toplam 7.5-10 kg alması önerilir ve diyetleri 3 ana ve 3 ara öğün şeklinde düzenlenir.

Gebelerin alması gereken günlük ideal kalori miktarı şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Boy}^2 \text{ ( metre}^2 \text{ )} \times 27 = \text{İdeal kilo} \quad \text{İdeal kilo} \times 35 = \text{Günlük total ideal kalori miktarı}$$

### **2.8.2. Egzersiz**

Gebelere mutlaka önerilmelidir. Egzersizle birlikte anne kan şekeri seviyesinde azalma olur. Özellikle vücudun üst bölümünü çalıştıran egzersizler tavsiye edilir. Yapılan bir araştırmada diyet ve egzersiz tedavisi karşılaştırıldığında, ikisini birlikte alan hastalarda yalnız diyet tedavisi alanlara göre daha düşük kan şekeri seviyeleri saptanmıştır (141). Egzersizin glukoz düzeyine katkısı bir ay sonunda görülür.

### **2.8.3. İnsülin Tedavisi**

İnsülinin kimlere hangi dozda ve ne aralıklarla verileceği halen tartışmalıdır. İnsülin tedavisiyle fetal ve neonatal komplikasyonların engellenmesi amaçlanmıştır. Henüz GDM'li hastalarda hangi glukoz düzeyinden sonra fetal ve neonatal komplikasyonların arttığı bilinmemektedir. GDM'li gebelerde insülin tedavi rejimi açlıktansa tokluk glukoz ölçümüne göre seçilirse glukoz seviyeleri iyi kontrol sağlanır. Etki, pik ve yarılanma süresine göre farklı insülin rejimleri mevcuttur. İnsülin tedavisinde

hedeflenen plazma glukoz değerleri, açlık 60-95 mg/dl, postprandiylal 1. Saat <140 mg/dl, postprandiylal 2. saat <120 mg/dl'dir (142).

Diyabetik gebelerin tedavisinin optimal yapılabilmesi için, ken şekeri takibi düzenli ve sıkı yapılmalıdır. Genellikle günde 4 defa açlık, 3 defa postprandiylal 1.saat ve 3 defa postprandiylal 2.saat kan şekeri olm tavsiye edilir.

## **2.9. Oksidatif Stres, Serbest Radikal Etkileri ve Türleri**

Oksidatif stres, zararlı oksidanlar ve koruyucu antioksidan arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller ise oksijenli solunum esnasında ortaya çıkan moleküllerdir. Oksjen yaşam için mutlak olmakla birlikte, metabolizma sırasında anlamlı derecede reaktif ara ürün olan serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Reaktif oksijen metabolitleri (ROS) olarak isimlendirilen bu moleküller protein, DNA gibi önemli hücre elemanlarını harap eder. Oksijenli solunum yapan organizmalarda serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak üzere antioksidan savunma sistemi gelişmiştir. Fakat bazen serbest radikallerin etkileri antioksidan savunma sistemi ile tamamıyla engellenemez. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (198,199). Serbest radikaller; ilaçlar, stres, immünolojik reaksiyonlar, sigara, radyasyon, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pekçok yolla oluşabilir. Oluşan bu radikaller, diyabet, kalp hastalıkları, akut renal yetmezlik, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz, kanser, serebrovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları ve alkolik karaciğer hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunur (200).

Diyabetteki oksidatif streste rol alan serbest radikaller;

- **O<sub>2</sub><sup>-</sup> (Süperoksid),**
- **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen Peroksid),**
- **OH (Hidroksil Radikali)'dir.**

### **2.9.1. O<sub>2</sub><sup>-</sup> (Süperoksid)**

Süperoksid radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. Sekonder olarak ürettiği ürünler moleküler düzeyde önem arz eder. O<sub>2</sub><sup>-</sup> mitokondrideki elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside

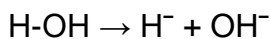
nikotinamid adenin dinükleotid (NAD<sup>+</sup>)'a oksidasyonu sonucu oluşur. Ayrıca birçok oksidaz vasıtası ile de üretilir. O<sub>2</sub><sup>-</sup> genel olarak anyon şeklinde bulunur, fakat ortamın pH'sına göre katyon şekline de dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali (HO<sub>2</sub><sup>-</sup>) olarak isimlendirilir. Süperoksid, serbest radikallerden biridir, ancak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyici molekülü olduğu için kendisi direkt olarak zarar vermez. Süperoksid, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, inflamasyon, apoptozis gibi yararlı etkilere de sahiptir. Azalmış süperoksid düzeyleri, bakteriyal enfeksiyonlara eğilim artırır. Artmış süperoksid seviyelerinde ise süperoksid dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve oksijene dönüştürülmesi yoluyla yıkıma uğratılır. Böylece hücrel süperoksid seviyesi kontrolü çok iyi yapılır. Süperoksid düzeyleri aşırı yükselmiş glukoz seviyelerinde bozulur. Böylece diyabetin komplikasyonları oluşur, ATP sentezi inhibisyona uğrar ve elektron transport zinciri daha yavaş hale gelir (143-148).

### 2.9.2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen Peroksit)

Oksijenin başka bir molekülden iki elektron alması ile peroksit meydana gelir. Peroksit iki H molekülden birleşmesi sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> açığa çıkar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> süperoksidin SOD ile tepkimesi ile veya kendiliğinden de oluşabilmektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> radikal olarak görev yapmaz. Ancak süperoksidten farklı olarak membranları geçebilir, sitozole diffüze olabilir ve uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Bu nedenle süperoksidin ulaşamadığı yapılara da rahatlıkla erişebilir. Burada süperoksidle tepkime vererek hidroksil radikali oluşturmak için rahatlıkla yıkılabilir. Hidrojen peroksit başka bir şekilde de serbest ferröz demirle tepkimeye girerse demirin oksidasyonu sonucunda hidroksil radikali meydana gelir. Böylece doku hipoksisi ve endotel hasarı meydana gelir. Bu reaktif oksijen türü de bakterilere karşı lökosit defansının başka bir parçasıdır (143-149).

### 2.9.3. OH (Hidroksil Radikali)

Hidroksil, en reaktif radikal olarak bilinir. Nükleik asitler, aminoasitler ve fosfolipitler gibi birçok biyokimyasal madde ile reaksiyon verirler. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H<sup>+</sup>'in birleşmesi neticesinde oluşur. Gamma enerji hücre suyu tarafından absorbe edildiğinde sudaki oksijen-hidrojen kovalent bağını parçalar. Sonuçta iki radikal oluşur. Yarılanma ömrü çok kısa olmakla birlikte H atomu üretilmesine yardım eder (143,145,147,148).

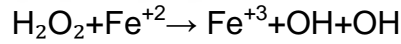


#### 2.9.4. NO (Nitrik Oksid)

NO, nitrik oksid sentaz (NOS) enzim aktivitesi sonucu oluşur. Oksijen bağlanan bölgeye kompetitif bağlanıp sitokrom oksidazı inhibe eder ve hücre solunumu regüle eder. NO bazen antioksidan gibi hareket eder ve lipid peroksidasyonundan korunmaya yardım eder. Ayrıca süperoksid seviyesinin arttığı durumlarda süperoksidler reaksiyon vererek bir prooksidan olan peroksinitrit meydana getirir (1,8). Tartışmalı olmakla birlikte diyabeti olan hastalardaki endotel disfonksiyonundan endoteldeki nitrik oksidin azalması suçlanmaktadır (149-152).

#### 2.9.5. Geçiş Metalleri

$Fe^{+3}+e^{-}\rightarrow Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+2}+e^{-}\rightarrow Cu^{+}$  gibi bir elektronun alınıp ve verilmesi sonucunda bu serbest metal iyonları serbest radikal reaksiyonunun hızlanmasına yol açar. Metal iyonları lipid peroksidasyonu sürecinde rol alırlar. Lipid peroksidasyondaki zincir reaksiyonunu ve oluşmuş lipid hidroperoksitlerin parçalanmalarını katalizlerler. Böylece zararlı etkisi minimum olan radikalleri daha fazla zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak isimlendirilen bu reaksiyonda ferröz demir iyonlarının  $H_2O_2$ 'i indirgeyip, OH oluşturabildikleri bilinmektedir (144,146,147 ,153).



Seruloplazmin ferröz demiri ferrik demire oksitler ve ferrik demirin transferrine bağlamasını kolay hale getirir. Seruloplazminin, ferroxidaz, askorbat oksidaz, oksijen radikali temizleyici ve GSH-bağımlı peroxidaz aktivitesi ile antioksidan işlev görür (146,153). Transferin molekülü de  $H_2O_2$ 'den demir iyonu bağımlı hidroksil oluşumunu baskılar. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış ve transferin düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır (144,146,153). Diyabette serum seruloplazmin düzeyleri, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal reaksiyonlarını hızlandırabilen yüksek serbest ferröz demire yanıt olarak artmış olabileceği düşünülmektedir. Hidroksil oluşumunu azaltan transferin seviyelerinin diyabette azalmış olması diyabetteki oksidatif strese önemli katkıda bulunur. Ayrıca sağlıklı kişilerde seruloplazmin ve transferin arasında negatif bir ilişki olduğu, ancak diyabetik hastalarda bu ilişkinin bozulduğu da bildirilmektedir (144).

## 2.10. Diyabette Antioksidan Mekanizmalar

Oksidanları inaktif hale dönüştüren maddeler antioksidan olarak adlandırılırlar. Sağlıklı bireylerde serbest radikaller ve antioksidanların denge mekanizması mevcuttur. Bu denge diyabetli bireylerde serbest radikaller lehine bozulmuştur (144,146). Bu durum diyabet komplikasyonlarına yol açmaktadır. Antioksidan mekanizmalar daha aktif hale getirilebilir ya da bozulmuş bu denge mekanizması antioksidanların lehine kaydırılabilirse diyabetin komplikasyonlarıyla başedilebilir.

Antioksidanlar dört çeşit mekanizma ile oksidanları etkisiz hale getirirler (145,147,148,154-157).

1. Scavenging (temizleme) mekanizması: Oksidanları enzimler ile zayıf bir moleküle çevrilerek yapılır.
2. Quencher (baskılama) mekanizması: Oksidantlara vitaminler ve flavonoidler aracılığı ile bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirirler.
3. Onarma mekanizması
4. Zincir koparma mekanizması: Oksidanları hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini aracılığı ile bağlantı yaparak fonksiyonlarını engelleyen ağır metal etkisi şeklinde yapılır.

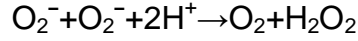
### 2.10.1. Antioksidan Enzimler

Oksidanları tutarak daha zayıf bir molekül haline getirmektedirler.

#### 2.10.1.1. Süperoksid Dismutaz

1968'de Mc Cord ve Fridovich tarafından bulunmuştur. SOD'un üç çeşidi vardır. İlki mitokondrideki Mn-SOD, ikincisi sitozoldeki Cu-Zn SOD ve sonuncusu ise vasküler endoteldeki Cu-SOD'dir (145,147,154,155). Metalloprotein ailesinin üyesi olan SOD ile bir süperoksid molekülü O<sub>2</sub> molekülüne yükseltgenirken diğer süperoksid molekülü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e indirgenir.

## SOD



Bu reaksiyon; pH 4,8 de spontan olarak da devam eder. Ancak bu reaksiyon pH değerinin 7,35-7,45 arasında olduğunda çok yavaş ilerlemektedir. Bu reaksiyon SOD enzimi varlığında pH en az 7,4 olduğu durumlarda dört kat daha hızlı seyretmektedir (145). Diyabette SOD seviyelerinin azaldığı, değişmediği veya arttığı şeklinde saptanan farklı çalışmalar bulunmaktadır (144,158-160).

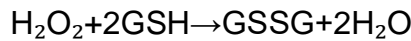
### 2.10.1.2. Katalaz

Katalaz, 1937'de Sumer ve Dounce tarafından üretilmiştir. Peroksizomlarda yer alır ve yapısında ferrik demir bulunan dört hem grubu içerir. SOD'ın oluşturduğu  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'i peroksidazlarla birlikte oksijen ve suya parçalar. Glutasyon peroksidazın  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'e karşı Km'i katalaza oranla daha azdır. Böylece konsantrasyon düşük olduğu zaman  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'i glutasyon peroksidaz parçalarken konsantrasyon yüksek olduğunda katalaz daha aktif olur. Katalaz aktivitesi böbrek, karaciğer ve eritrositlerde daha fazladır (145,147,154-157).

### 2.10.1.3. Glutasyon Peroksidaz

Selenosistein ihtiva eden dört alt birimi olan bir moleküldür. Redükte glutasyonun yükseltgenmesi sırasında  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'i de suya dönüştürür. Böylece hemoglobin ve membran lipidlerini oksidatif stresten korumuş olur (161).

## GSH-Px



E vitamini eksik olduğu durumlarda, membranı peroksidasyonundan koruyucu etkisi de mevcuttur. Eritrositlerde bulunan en kuvvetli antioksidan moleküldür. Yapısından selenyum ihtiva ettiğinden, selenyum yetersizliği durumunda glutasyon peroksidaz eksikliği olabilir (147,162-164). Yapılan çalışmalar sonucunda diyabet hastalarında serum glutasyon peroksidaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür. (144,160).

### 2.10.1.4. Glutasyon Redüktaz

İki subünitten oluşur ve yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş forma dönüştürür. Subünitlerin ikisinde de FAD bağlayan, NADPH bağlayan ve ara yüz alan olmak üzere

üç tane yapısal alanı mevcuttur. Okside glutatyonun subünitlerinden birinde FAD alanı, diğerinde ise arayüz alanından oluşan bağlanma bölgesi vardır. Glutatyonun indirgenme reaksiyonunda elektronlar NADPH'dan FAD'ye aktarılır. Daha sonra subünitlerdeki iki sistein arasındaki disülfid köprüsüne aktarılarak okside glutatyona transfer edilir (145). Literatürde diyabette glutatyon reduktaz aktivitesinin azaldığı rapor edilen çalışmalar mevcuttur (160).

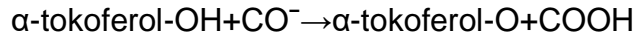
#### **2.10.1.5. Glutatyon S-Transferaz (GST)**

Glutatyon ve toksik metabolitler arasındaki konjugasyon tepkimesini katalizleyen GST de antioksidan enzimler arasında yer alır (165). Literatürde antioksidan enzimlerin diyabette arttığı ve azaldığı şeklinde farklı sonuçlar mevcut olsa da diyabette antioksidan mekanizmada defekt olduğu kesindir (144,160).

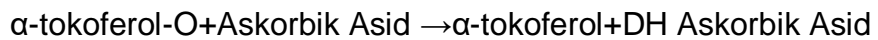
#### **2.10.2. Antioksidan Vitaminler**

##### **2.10.2.1. E Vitamini**

Yağda çözünen vitaminlerdendir. Dolayısı ile membranlarda ve lipoproteinlerin yapısında mevcuttur. Membranlarda reaktif oksijen radikallerinin esas temizleyicisi olarak görev yapar.  $\alpha$ -tokoferol E vitamininin bilinen en aktif formudur. E vitamininin hidrofobik kısmına  $-OH$  grubu bağlı olarak bulunur. Böylece lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine  $\alpha$ -tokoferolle birleşerek reaksiyon zincirini kırmış olur (162-166).



Böylece  $\alpha$ -tokoferol  $\alpha$ -tokoferol- $O^-$ 'e dönüştürülür.  $\alpha$ -tokoferol- $O^-$  ise başka bir yağ asidiyle birleşebilme aktivitesi oldukça azdır. Sonuç olarak zincir reaksiyonu durur. Oluşan tokoferoksil radikali membran yüzeyindeki askorbik asitle tepkime vererek yeniden tokoferole dönüşür (162-166).



Yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü ve bazı kanserler ile  $\alpha$ -tokoferol ve C vitamini seviyelerinin düşüklüğü korele bulunmuştur.



### **2.10.2.2. A Vitamini**

A Vitamini; büyüme, gelişme, üreme, görme ve epitel dokunun sağlam olması için gerekli bileşikler grubudur. Diyetle alınan alınan retinolün oksidasyonu ile meydana gelen retinoik asit, görme dışında retinoidlerin diğer etkilerinin birçoğuna yardımcı olur. Retinoik asit,  $\alpha$ -tokoferolle karşılaştırıldığında antioksidan olarak daha zayıftır. İnsan LDL'sinde  $\alpha$ -tokoferol'ün 1/20'si oranında bulunur ve  $\alpha$ -tokoferol bittikten sonra kullanılır (145).

### **2.10.2.3. C Vitamini**

Askorbik asid; nitrat, moleküler oksijen gibi bileşiklerin indirgenmesinde rol oynayan ve suda eriyen antioksidan vitaminlerden biridir. Plazmadaki antioksidan korunmada öncelikli olarak rol alır. LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek aterosklerozdan korunmaya yardım eder. Askorbik asid hidroksilasyon reaksiyonlarının çoğunda indirgeyici olarak görev alır. Süperoksit ve hidroksil radikalleriyle tepkimeye girer ve bu radikalleri temizler. Askorbik asid, aynı zamanda tokoferoksilin tekrar tokoferole dönüşümünde rol alır. Bu dönüşme aşamasında kendi de dehidroaskorbata dönüşür. C vitamini eksikliğinde ise; tokoferoksil radikalleri GSH ile tepkimeye girer ve hücrelerdeki GSH seviyesini azaltır. Aynı şekilde plazmadaki askorbik asit seviyesi düşük olduğunda hücre aralarında oksidan etki gösterme oranı yüksektir. Ferrik demiri ferröz demire indirgeyerek demirin Fenton reaksiyonuna hazırlanmasını sağlar ve düşük plazma seviyelerinde süperoksit üretimine katkıda bulunmuş olur (145,162-165). Yapılan çalışmalar sonucunda diyabet tanılı hastalardaki C vitamini seviyeleri, sağlıklı kişilere oranla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (167).

### **2.10.3. Glutasyon**

Glutasyon hücre içinde indirgenmiş halde (GSH) bulunur. Endojen peroksidleri indirger. Bu reaksiyonu glutasyon peroksidaz katalizler. Glutasyon'un hücreyi etkin koruyabilmesi için çoğunluğunun redükte halde bulunması gerekir. Bu tepkimeyi de glutasyon redüktaz katalizler. Glutasyonun glutasyon redüktazla indirgenmesi tepkimesi NADPH'a ihtiyaç duyduğu için heksoz monofosfat yoluyla ilişkilidir (143,144,145,148). Yapılan çalışmalar sonucunda diyabette sağlıklı kişilere göre GSH düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (158).

#### 2.10.4. Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi

Merkaptan olarak da bilinen tiyoller sülfhidril grubu (-SH) ihtiva eden organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzu genellikle albümin tiyolleri, protein tiyolleri vesistein (Cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsistin gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollerden oluşur (174).

Tiyoller (RSH) oksidanlar ile tepkimeye girebilir ve disülfid (RSSR) bağları oluşur (175). Disülfür bağı kovalent bağıdır ve SS-bağ veya disülfür köprüsü olarak da isimlendirilir. Oksidatif stres durumunda Cys tortularının oksidasyonu protein tiyol grupları ve düşük moleküler kütleli tiyoller arasında ters yönlü karışık disülfür oluşumuna yol açabilir. Oluşan disülfür bağları tekrar indirgenmiş tiyol gruplarına dönüşür. Böylece, dinamik tiyol-disülfid dengesi korunur(176).

Dinamik tiyol disülfid dengesinin antioksidan koruma, detoksifikasyon, hücrel sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi gibi kritik rolleri vardır (172,173). Ayrıca, dinamik tiyol disülfid homeostazının çoğu hastalıkta giderek daha fazla önemi vurgulanmaktadır. Anormal tiyol disülfid homeostaz durumu, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalıkları, AIDS, Parkinson, Alzheimer, multipl skleroz gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar (177). Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazının belirlenmesi çeşitli biyokimyasal işlemlerle ilgili bilgi sağlayabilmek için değerli sayılabilir.

Plazma tiyol seviyesi ölçümünde en sık kullanılan Ellman reaktifi, 5,5'-ditiobis- (2-nitrobenzoik) asittir (DTNB). Bu bileşik, serbest tiyoller ile çapraz reaksiyona girerek stokiometrik olarak indirgenerek bir disülfür oluşturur ve 412 nm olarak ölçülebilen 5-tiyonitrobenzoik asit molekülünü serbest bırakır (178). DTNB'ye alternatif bir reaktif 4,4'-ditiopiridin (4-DPS) (179). 4-DPS'nin azaltılması, 4-tiyopiridon tatomere yol açar ve bu ultraviyole dalga boyuna yakın olan 324 nm'de ölçülebilir. Bu dalga boyu otomatik analizörler tarafından kullanılamaz çünkü tüm klinik kimya laboratuvarlarında kullanılan otomatik analizörlerde en düşük dalga boyu 340 nm'dir.

Bilindiği kadarıyla, plazma/serum dinamik disülfür seviyeleri için ölçüm yöntemi olarak otomatik bir renk ölçer yoktur (180). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, plazmanın düşük molekül ağırlıklı disülfid bileşiklerinin disülfür ve tiyol seviyeleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), floresan kapiller elektroforezi ve biyoluminesan sistemler kullanılarak belirlenmiştir (181-184). Bu karmaşık sistemlerde fosfin (TCEP) ve

tributilfosfin gibi kalıntı redükthanların uzaklaştırılması gibi ayırma işlemleri  $\text{NaBH}_4$  (sodyum borhidrür), Tris (2- karboksietil) ayrıca gereklidir (180). Bu ön işlem uygulamaları ve ölçüm prosedürleri zaman alıcıdır, yoğun çalışma gerektirir, masraflıdır ve karmaşık teknikler gerektirir. Özcan Erel tarafından dinamik tiyol/disülfid hemostazını belirleyen yeni ve otomatik bir analiz testi tanımlanmıştır.

### **2.10.5. Yeni Testin Prensibi**

Dinamik disülfür bağları ( $-\text{S}-\text{S}-$ )  $\text{NaBH}_4$  ile fonksiyonel tiyol gruplarına ( $-\text{SH}$ ) indirgenir. Kullanılmayan  $\text{NaBH}_4$  kalıntıları formaldehit ile tamamen uzaklaştırılır. Böylece, numunenin toplam tiyol içeriği modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçülür. Doğal tiyol içeriği, toplam tiyolden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfid bağı miktarını verir.

#### **2.10.5.1. Test Reaktifleri.**

Test iki paralel yol içermektedir. Toplam 3 reaktif kullanılmaktadır. İki reaktif aynı iken diğer reaktif farklıdır. Bir taraftan total tiyol içeriği ölçülürken diğer taraftan native tiyol ve doğal tiyol seviyeleri ölçülür.

#### **2.10.5.2. Reaktif 1 (total $-\text{SH}$ )**

1000 ml su-metanol solüsyonu ve 378 mg sodyum borohidrat karışımı ile hazırlanır. Sodyum borohidrat konsantrasyonu 10 mM olmalıdır. Reaktif taze hazırlanmaktadır ve günlük olarak kullanılır. Bu indirgeyici çözelti, toplam tiyol içeriğini belirlemek için kullanılır.

#### **2.10.5.3. Reaktif 1' (native $-\text{SH}$ )**

Bu reaktif 1000 ml su-metanol solüsyonu ve 585 mg sodyum klorid ile çözelti yapılarak hazırlanır. Sodyum klorid konsantrasyonu 10 mM olmalıdır.  $4^\circ\text{C}$ 'de en az 6 ay boyunca stabildir. Doğal tiyol içeriğini belirlemek için kullanılır.

#### **2.10.5.4. Reaktif 2**

Bu reaktif 3,8 gr EDTA ve 50 ml formaldehit ile TRIS tamponu içerisinde hazırlanır ve derişim 100mM ve pH 8,2 olmalıdır. 4°C'de en az 6 ay boyunca stabildir. Her ikisi için de kullanılır.

#### **2.10.5.5. Reaktif 3**

1000 ml metanol içerisinde 3,963 gr DTNB çözündürülerek hazırlanır. DTNB derişimi 10 mM olmalıdır. Taze hazırlanır ve günlük olarak kullanılır. Her iki yol için de kullanılır.

Disülfid parametresi, ölçülen iki değerin farkının yarısı alınarak otomatik olarak hesaplanabilir. Spektrofotometreler veya çok gözlü okuyucular kullanılarak elle de yapılabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Yöntem

Çalışma kesitsel olup, Ekim 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 18-40 yaş arası, 24. hafta ile 40. hafta arasında gebeliği olan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yaptırmış olan kadınlar ve 18-40 yaş arası gebe olmayan kadınlar dahil edildi. Grup 1'deki hastalar çalışma dönemi boyunca jinekoloji polikliniğe başvuran sağlıklı ve gebe olmayan kadınlardan art arda alındı. Sağlıklı gebe kadınlar (grup 2) ve GDM'li gebe kadınlar (grup 3), gestasyonel diyabet taraması için 75 g OGTT uygulanan hastalardan, GDM grupda 34, kontrol grubunda 30 ve non-gebe grupta 37 olmak üzere toplam 101 hasta ardışık olarak alınarak çalışma gerçekleştirildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Farklı bir malignensi,
- Aktif enfeksiyon,
- İleri evre kalp ve böbrek yetmezliği,
- Hipertansiyon,
- DM gibi eşlik eden hastalığı bulunanlar
- 18 yaş altında ve 40 yaş üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların poliklinik muayeneleri esnasında istenilen rutin tetkikler için alınan kandan tetkikleri çalışıldıktan sonra yaklaşık 2 ml kadar serum ayrıldı. Daha sonra bu serumdan tiyol, disülfid seviyeleri biyokimya araştırma laboratuvarında Erel ve arkadaşının geliştirdiği yöntemle çalışıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, vücut kitie indeksi, gebelikte alınan kilo, sigara alışkanlığı, ailede DM/GDM öyküsü ve önceki gebeliğinde GDM öyküsü gibi sosyodemografik verileri kaydedildi.

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg / m<sup>2</sup>):** Ağırlığın (kilogram cinsinden) yükseklik karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle hesaplanmıştır.

**75 gr OGTT:** OGTT bu çalışma için yapılan bir test değildir, gebe hastaların isteği doğrultusunda kliniğe başvuran 24-28 hafta arasındaki tüm gebe hastalara uygulanan bir testtir. 75 gr. OGTT uygulama için en az 8 saatlik açlığı takiben ilk olarak aç iken (açlık kan glukozu) kan alındı. Daha Sonra 75 gr glukoz içeren sıvı içirildi. Glukozlu sıvı içildikten sonra takiben 1 ve 2. saatlerinde kan glukozu ölçülmek üzere kan alınır ve glukoz değerlerine bakıldı.

Gebe katılımcıların OGTT sonuçları değerlendirildi. Test sonucunda 'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) kriterleri göre açlık kan şekeri 92 mg/dl, 1. saat 180 mg/dl, 2. saat 153 mg/dl'den 1 değer ve üzeri yüksek olan katılımcılar GDM olarak kabul edildi (186).

## **Serum Tiyol / Disülfid Homeostaz Düzeylerinin Ölçülmesi**

Tiyol / disülfid hemostaz parametrelerini belirlemek için tüm periferik kan örnekleri, 20-gauge iğne kullanılarak antekubital venden 10-12 saatlik açlıktan sonra 08:00 ile 10:00 arasında toplandı. Tüm kan örnekleri 10 dakika boyunca 1000xg'de santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Serum örnekleri, tiol/disülfid hemostaz ölçümleri analiz edilene kadar -80°C'de saklandı.

Doğal ve toplam tiyol serum konsantrasyonlarını ve disülfürün doğal ve toplam tiyole oranını değerlendirmek için basit yeni tam otomatik kolorimetrik bir yöntem uygulandı. Bu yöntem, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen, dinamik disülfür bağlarının sodyum borohidrat ile fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendiği yöntemle benzer (185). Serum numunelerine ait testler klinik kimya otoanalizörü (Roche, Cobas 501, Mannheim, Almanya) ile çalışıldı. Sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi. Bu yöntem kullanılarak, doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid konsantrasyonları belirlendi. Daha sonra, tüm gruplarda disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol yüzdeleri hesaplandı. Bu işlemin hastaya ve hastaneye ek bir maliyeti olmadı.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Hastalardan elde edilen veriler SPSS programı ile analiz edildi. Her grup için Shappiro-wilks normallik testi yapıldı. Normal dağılan parametrelerde ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılan parametreler için Oneway Anova testi kullanıldı. Oneway Anova analizinde varyansların homojenliği değerlendirildi. Varyansları homojen olan testlerde Tukey, homojen olmayanlarda Tamhane testi kullanıldı. Oneway Anova testi sonucu aralarında anlamlı fark bulunan parametreler için post-hoc Bonferoni düzeltmesi yapılarak indepent-

samples t testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Anlamlılık sınırı için  $p < 0.016$  kabul edildi.

Parametrelerin kontrol, GDM, non-gebe grupları arasındaki korelasyonları incelendi.





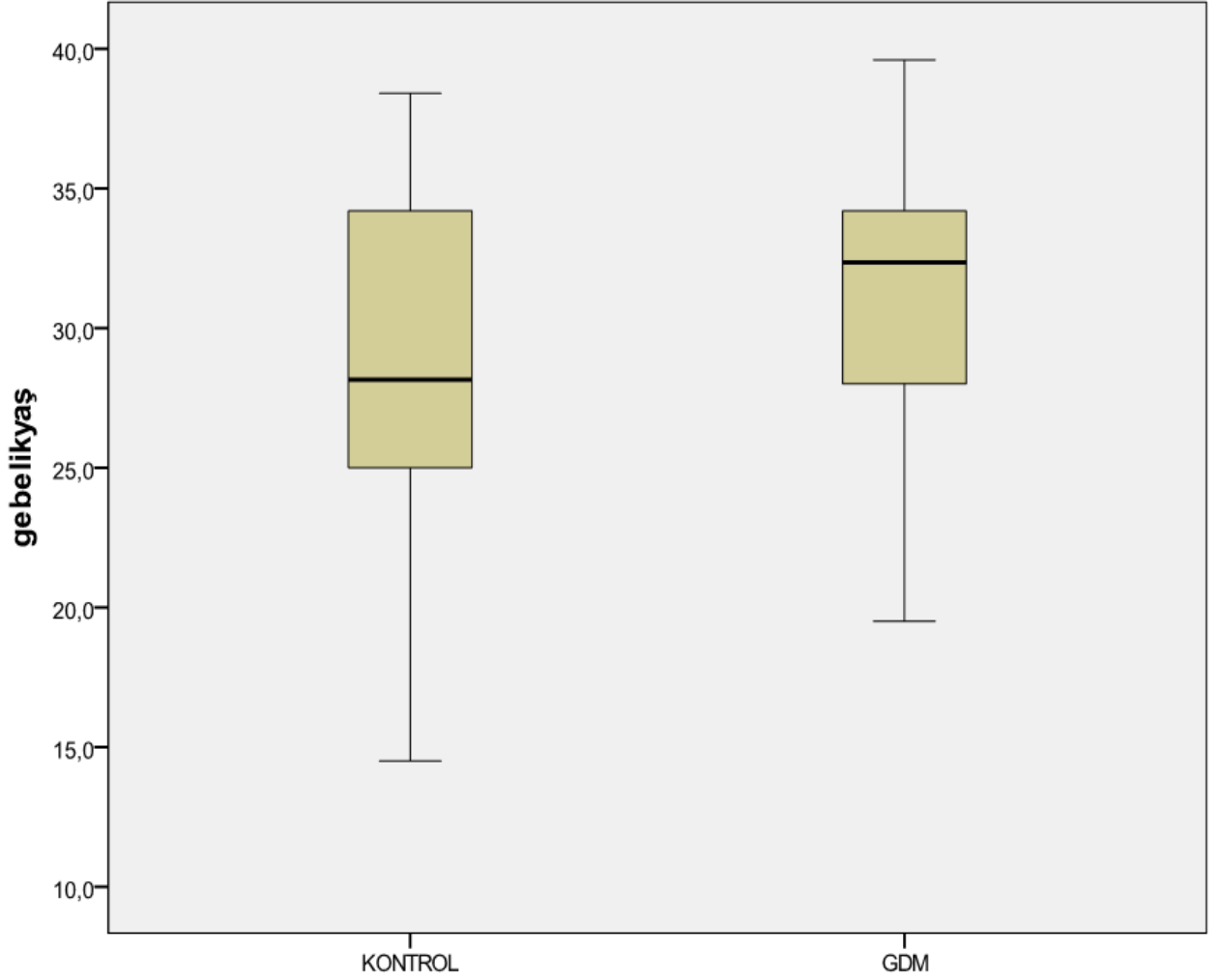
#### 4. BULGULAR

Kontrol grubu, GDM ve non gebe grubuna göre daha küçük yaşa sahip iken GDM grubu diğer grıplara göre anlamlı dercede daha yüksek BMI düzeylerine sahipti. Çalışma gruplarının demografik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 8, Şekil 1,2,3).

**Tablo 8. Gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

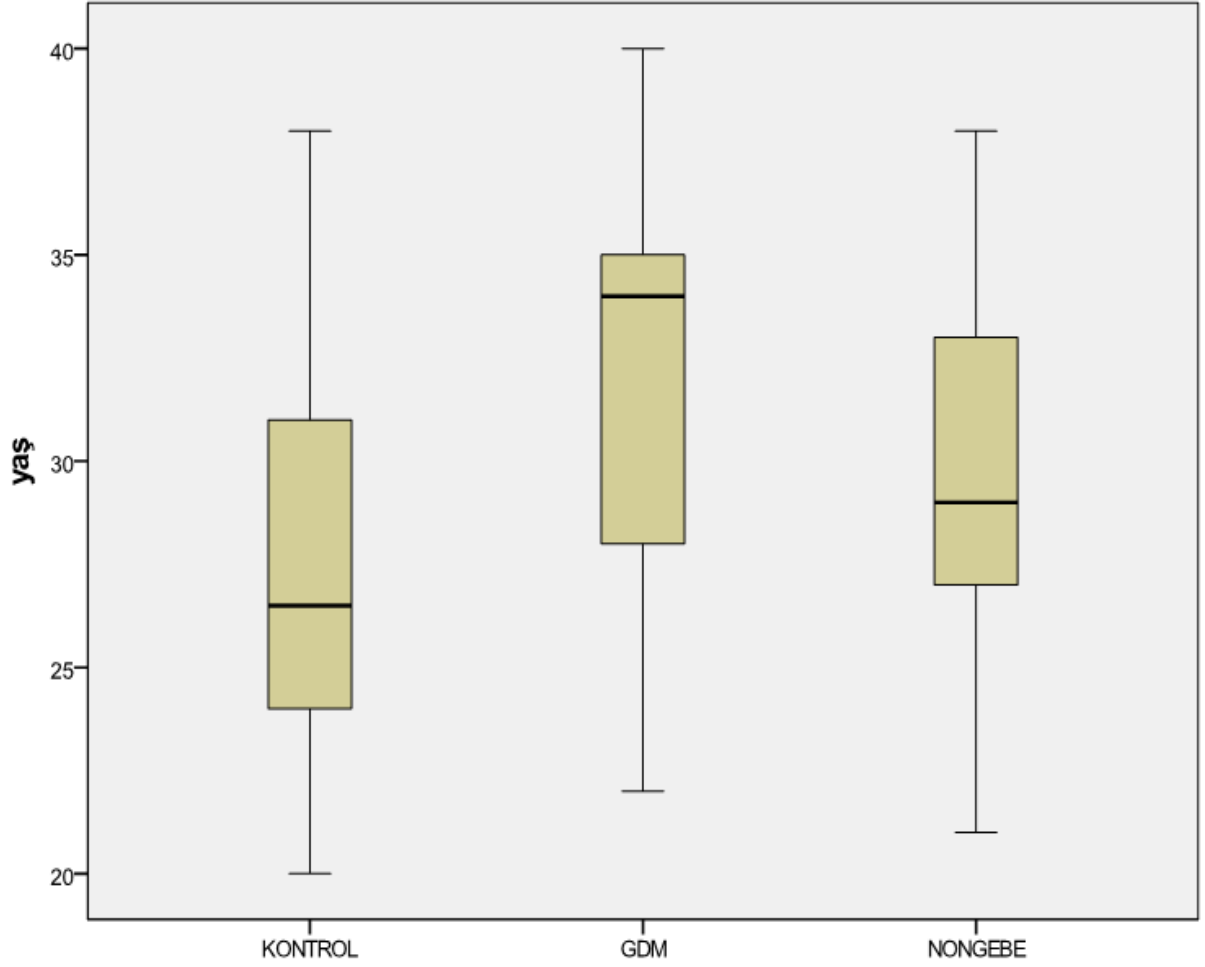
<b>Parametreler</b>	<b>GDM</b>	<b>Non gebe</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
	<b>N:34</b>	<b>N:37</b>	<b>N:30</b>	
<b>Yaş</b> <b>(Ortalama ±SD)</b>	32.18±4.85	29.95±4.52	27.07±4.65	<0.05
<b>BMI</b> <b>(Ortalama±SD)</b>	25.7±4.6	31.4±6.3	25.2±5.1	<0.001

Kontrol ve GDM grupları gebelik yaş dağılımına göre karşılaştırıldığında kontroller, GDM gruptan daha genç gebelik yaşına sahip olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 1).



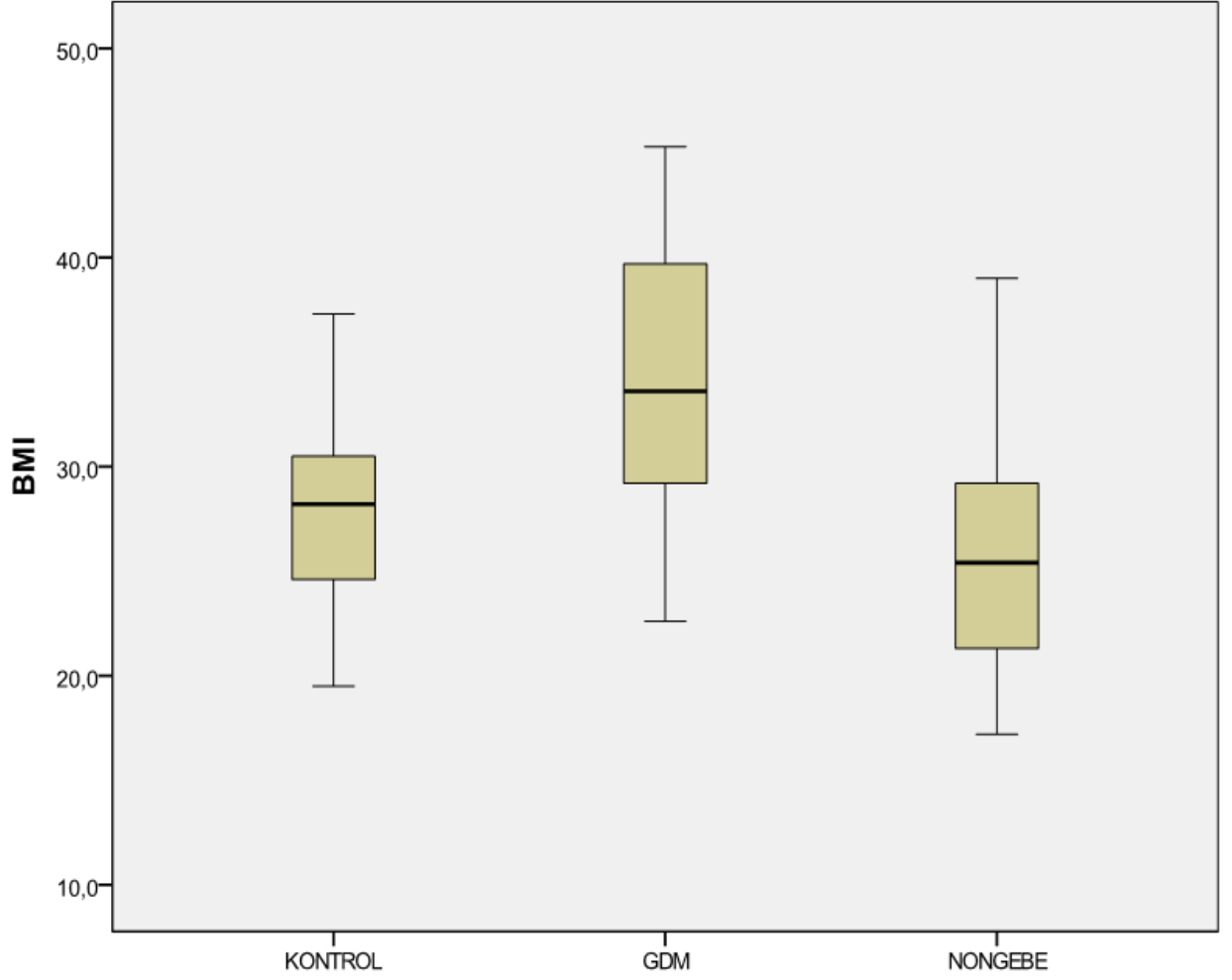
**Şekil 1. Gruplar arasındaki gebelik yaş dağılımı**

GDM grup ve non-gebe grupların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.049$ ). Kontrol grubu ve non-gebe grupları yaş dağılımına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.013$ ) (Şekil 2).



**Şekil 2. Tüm grupların yaş dağılımı**

GDM grup ve non-gebe grupların BMI' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ) (Şekil 3). Kontrol grup ve GDM grupların BMI' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ) (Şekil 3). Kontrol grup ve non-gebe grupların BMI' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.040$ ) (Şekil 3).

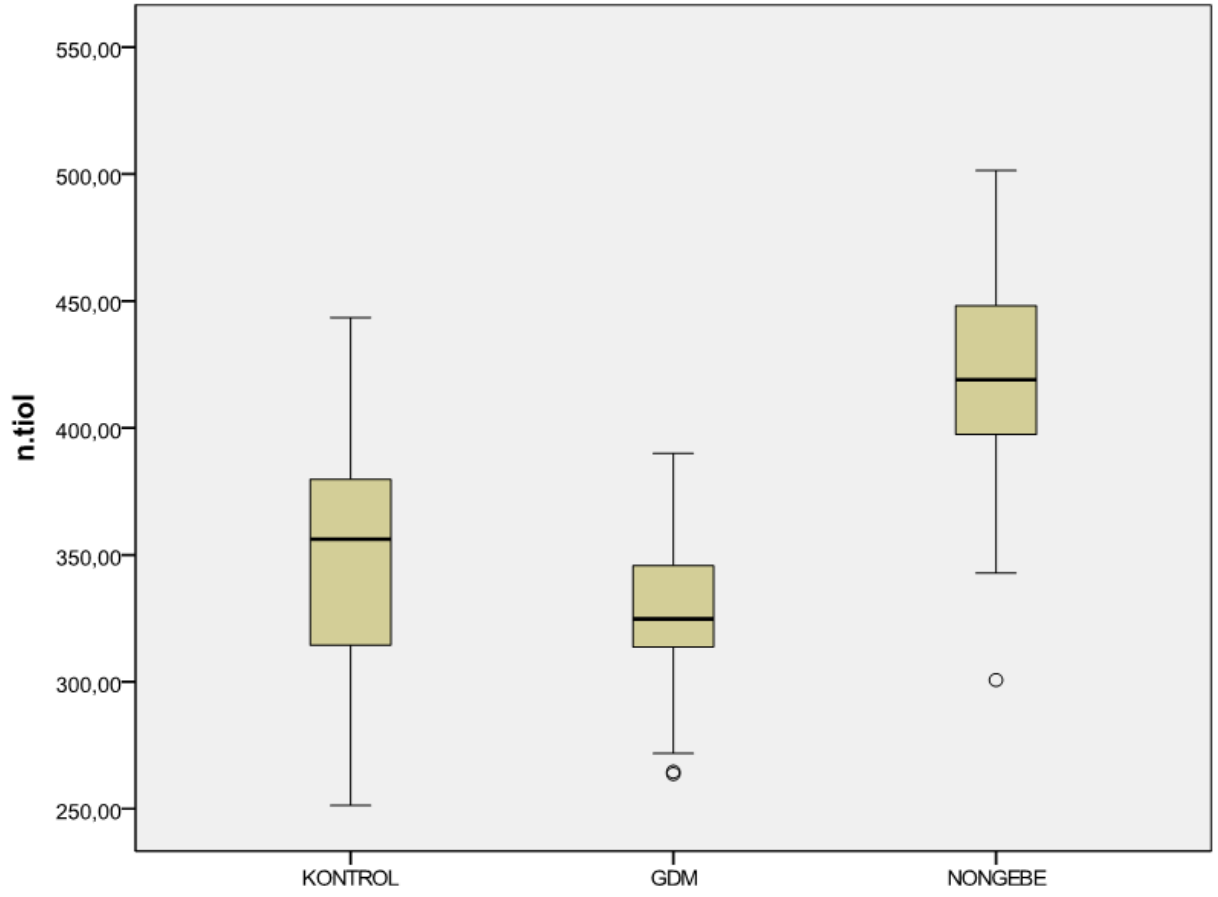


**Şekil 3. Tüm grupların BMI dağılımı**

Nativ tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri açısından non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Nativ tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri açısından non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Nativ tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri açısından GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.026$ ) (Tablo 9, Şekil 4).

**Tablo 9. Grupların nativ tiyol( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>GDM (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>Kontrol (N:30) Ortalama+SD</b>
<b>Nativ tiyol (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	419.71 $\pm$ 1.4	325.98 $\pm$ 28.9	347,35 $\pm$ 43

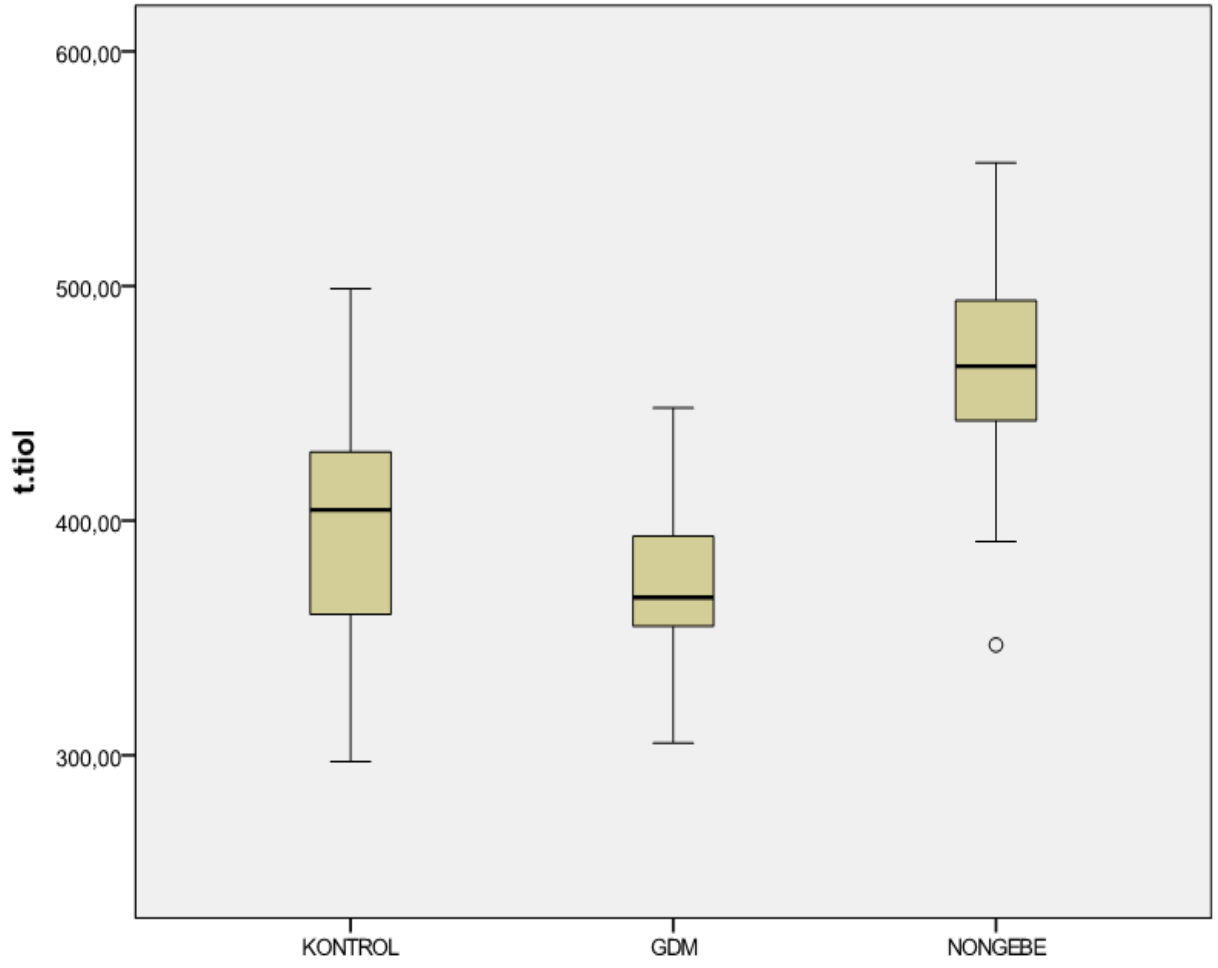


**Şekil 4. Nativ Tiyol düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

Total tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Total tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Total tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.015$ ) (Tablo 10, Şekil 5).

**Tablo 10. Grupların total tiyol( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>GDM (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>Kontrol (N:30) Ortalama+SD</b>
<b>Total tiyol (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	467.59 $\pm$ 42.9	369.68 $\pm$ 31	394.65 $\pm$ 45.9



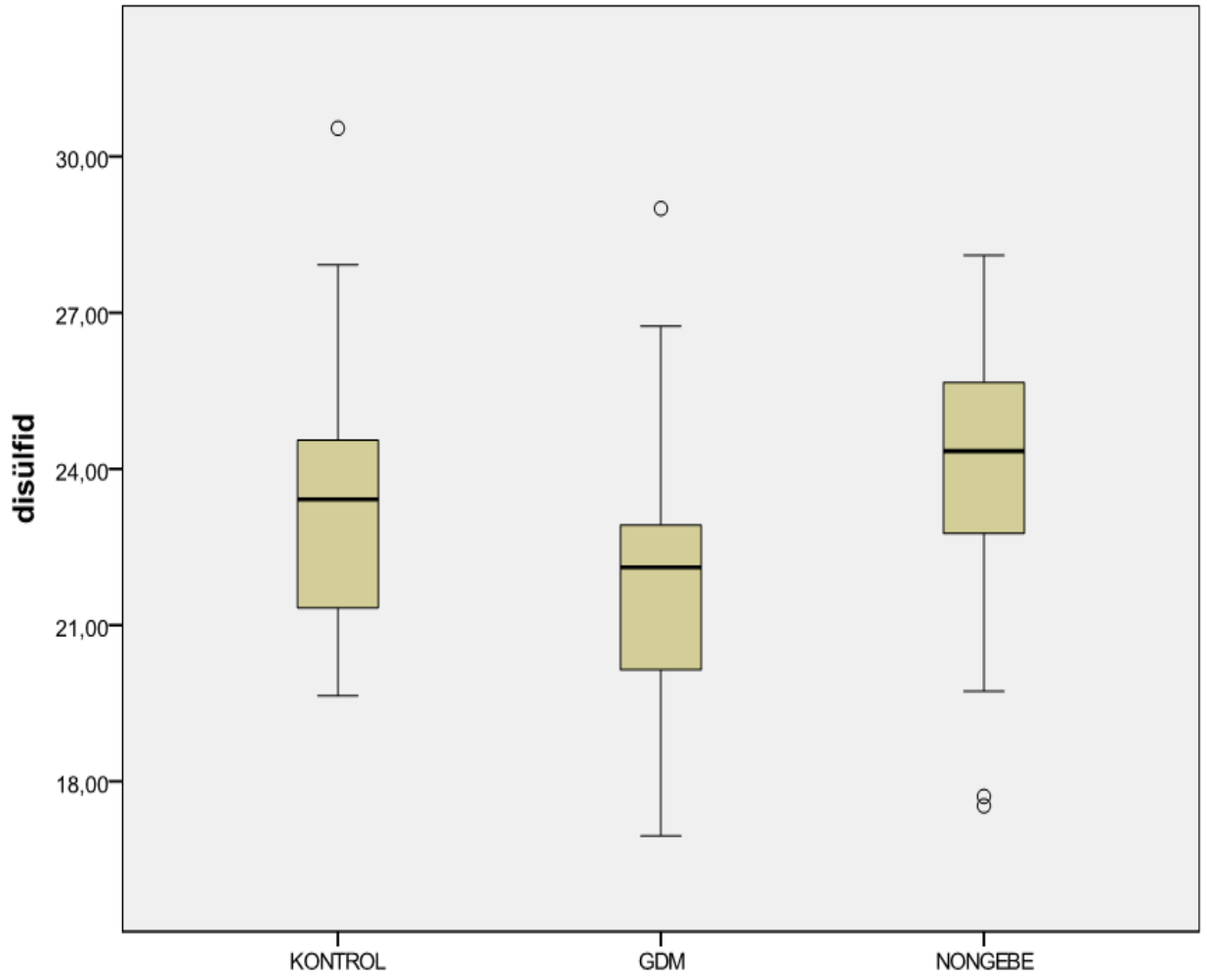
**Şekil 5. Total TiyoL düzeylerinin gruplar arasındaki dağılım**



Disülfid düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.655$ ). Disülfid düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.002$ ). Disülfid düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.010$ ) (Tablo 11, Şekil 6).

**Tablo 11. Grupların disülfid( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>GDM (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>Kontrol (N:30) Ortalama+SD</b>
<b>Disülfid (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	23.93 $\pm$ 2.58	21.85 $\pm$ 2.77	23.65 $\pm$ 2.6

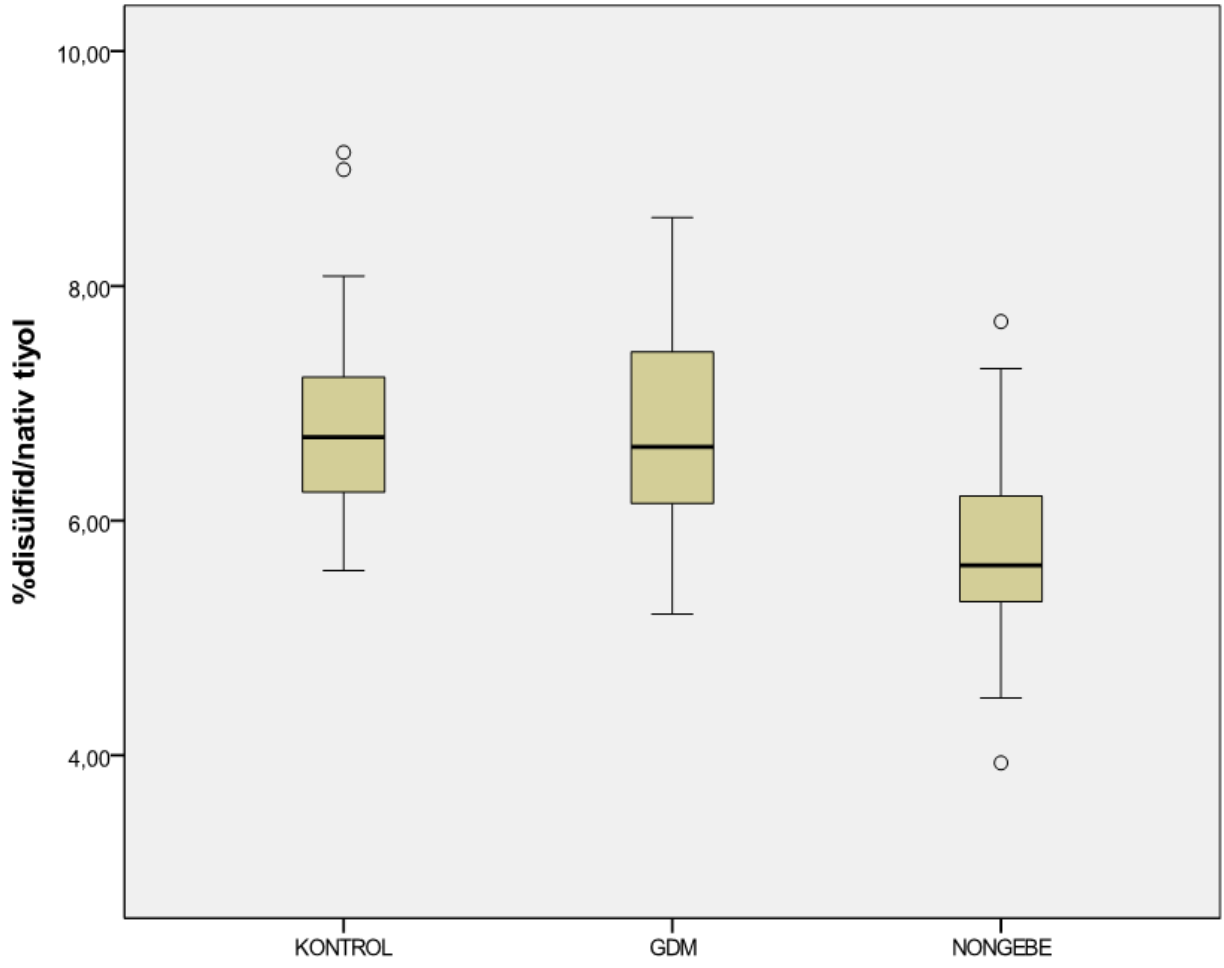


**Şekil 6. Disülfid düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

İndex 1 (Disülfıt/Nııııol) düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 1 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 1 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.535$ ) (Tablo 12, Şekil 7).

**Tablo 12. Grupların Disülfıt /Nativ tiıol(%) değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>GDM (N:30) Ortalama+S D</b>	<b>Kontrol (N:30) Ortalama+S D</b>
<b>Disülfıt/Nativ tiıol (%)</b>	5.74±0.78	6.73±0.89	6.87±0.85

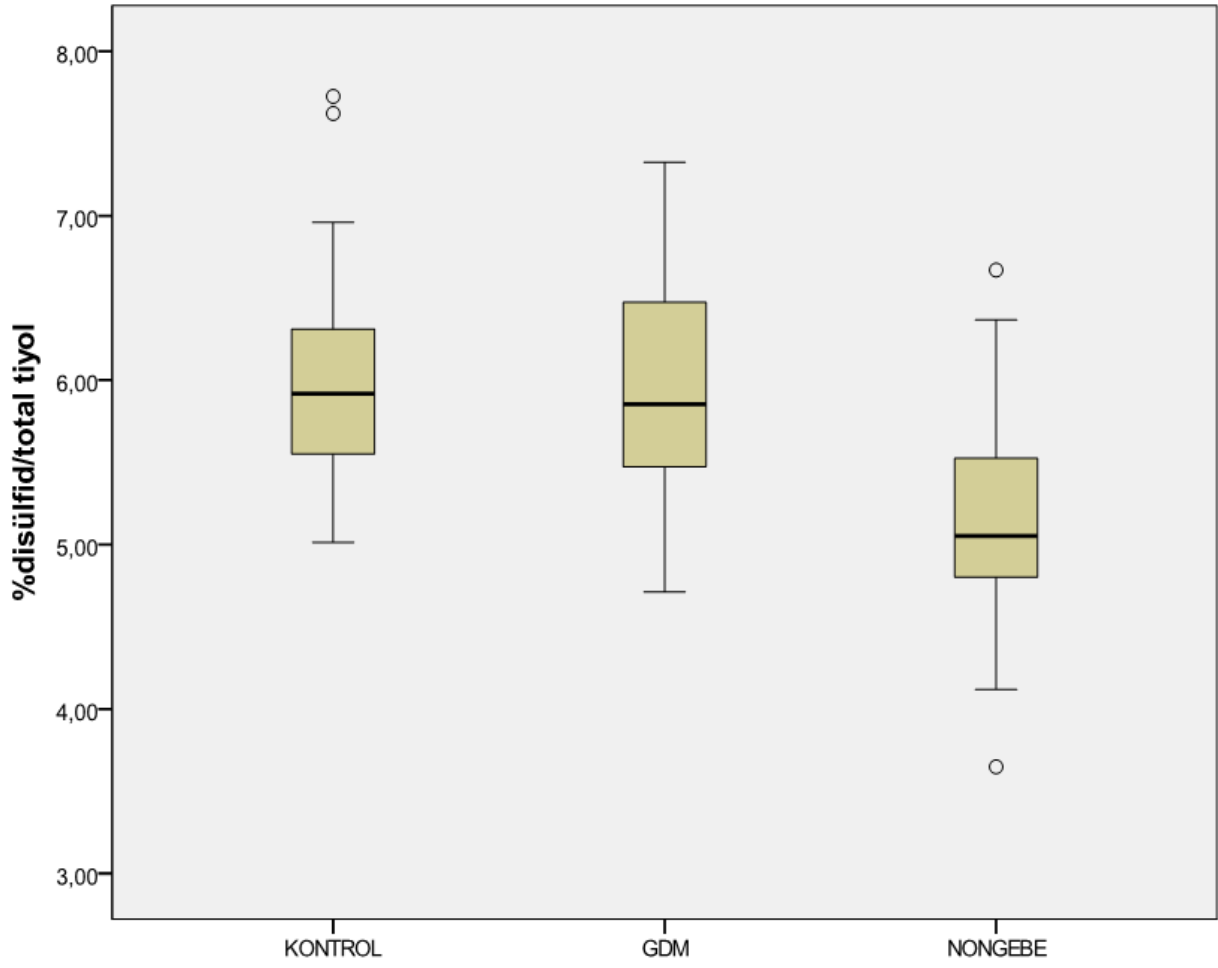


**Şekil 7. İndex 1 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

İndex 2 (Disülfıt/Tıııol) düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 2 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 2 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.528$ ) (Tablo 13, Şekil 8).

**Tablo 13. Grupların Disülfıt/Total tiıol(%) değerleri**

Parametreler	Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD	GDM (N:30) Ortalama+S D	Kontrol (N:30) Ortalama+SD
Disülfıt/Total tiıol(%)	5.14±0.62	5.92±0.69	6.03±0.654

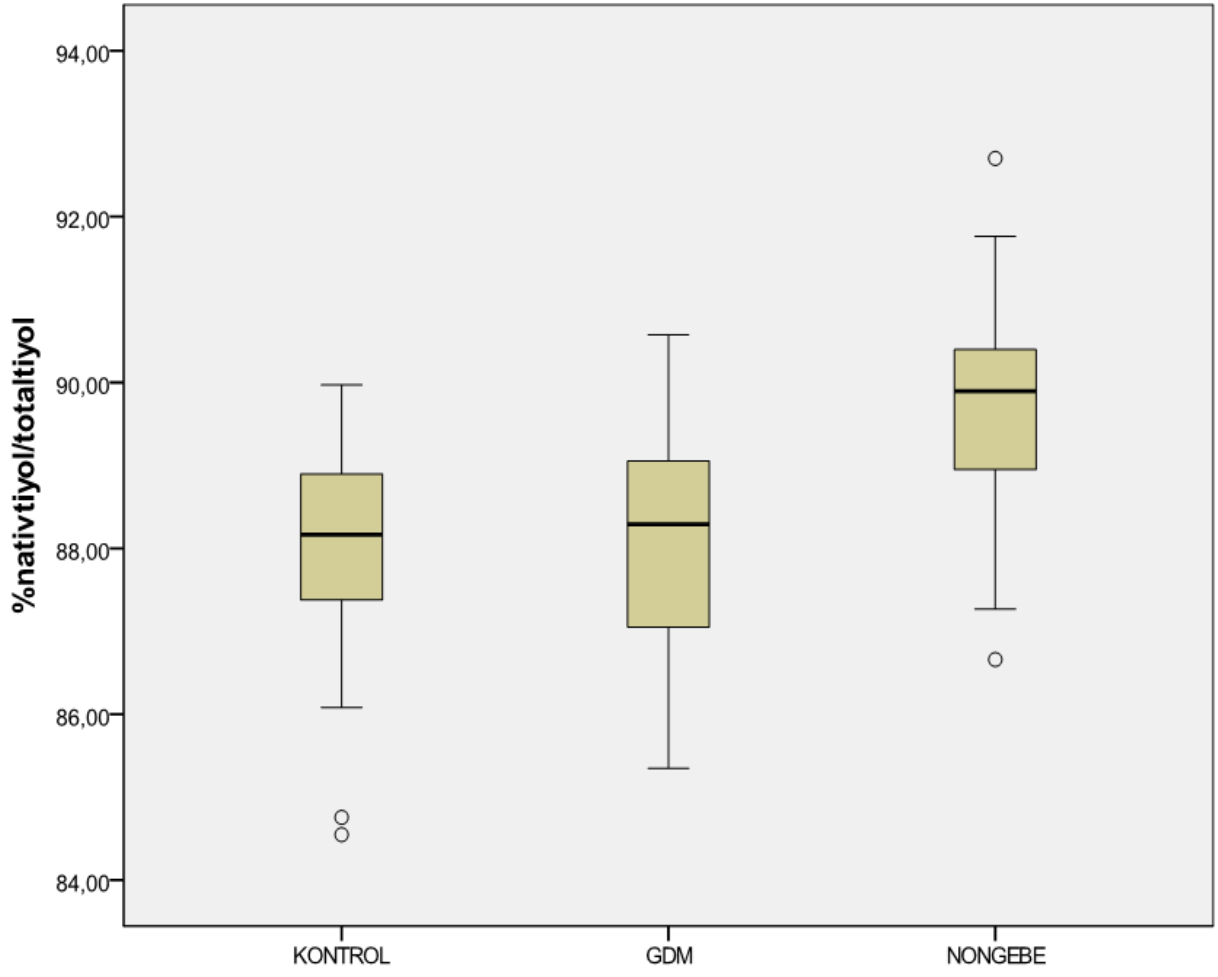


**Şekil 8. İndex 2 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

İndex 3 düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 3 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). İndex 3 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.529$ ) (Tablo 14, Şekil 9).

**Tablo 14. Grupların Nativ tiyol/Total tiyol (%) değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Gebe olmayan (N:30) Ortalama+SD</b>	<b>GDM (N:30) Ortalama+S D</b>	<b>Kontrol (N:30) Ortalama+S D</b>
<b>Nativ tiyol/Total tiyol (%)</b>	89.70±1.25	88.15±1.38	87.93±1.3



**Şekil 9. İndex 3 düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**



## 5. TARTIŞMA

GDM ilk kez gebelikte farkedilen, çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı durumu olarak tanımlanır. Gebeliklerin %0.2-0.5'i önceden tip I diyabet tanılı hastalardan oluşur. GDM'ye ise yaklaşık %1-6 oranında rastlanır. Birinci derece yakınlarında diyabet tanısı, gebelik öncesindeki kilosunun ideal kilosundan %10 oranında yüksekliği, 25'ten daha büyük yaşta gebe kalmak, makrozomik bebek doğurmak ve annenin kendisinin makrozomik doğma hikayesi, bozulmuş glukoz toleransı hikayesi, Tip 2 DM oranı yüksek ırka mensup olmak, malformasyonlu bebek ya da perinatal kayıp hikayesi, glukozüri mevcudiyeti, PCOS mevcudiyeti, gestasyonel hipertansiyon (GHT) gelişimi ve çoğul gebelik hikayesi gibi risk faktörlerine sahip hastalarda GDM'ye sıklıkla rastlanılmaktadır.

Plasenta normal gebelikte fizyolojik oksidatif stres kaynağıdır, fakat aynı zamanda zengin bir antioksidan kaynağıdır (187). Bu nedenle plasenta, hamilelik sırasında enzimatik ve enzimatik olmayan temizleyiciler ile oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin korunmasında büyük rol oynar. Oksidatif stresdeki bu orta dereceli değişiklikler gebeliğin sürdürülmesi için önemlidir (188,189).

Tiyol-disülfid dengesi, hücreleri koruyan ve oksidatif hasarın etkilerini minimuma indiren bir antioksidan savunma sistemidir. Oksidatif stres varlığında, tiyoller oksitleyici ajanlarla reaksiyona girer ve proteinler arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna katkı sağlar (9). Oksidatif stres ortadan kalktığında ise, disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına dönüşür. Böylece antioksidan savunma sayesinde, apoptoz ve protein yapılarının stabilizasyonunda önemli rol oynayan dinamik tiyol/disülfid homeostazı korunmuş olur (10,11). Literatürde GDM, diyabetes mellitus ve prediyabette tiyol/disülfid homeostazının nasıl değiştiği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada non-gebe grubu, GDM ve kontrol grubuna göre derecede daha yüksek native tiyol ve total tiyol düzeyleri bulundu. Gebe kontrol grubu GDM grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek total tiyol düzeyleri tespit edildi. GDM grubu non-gebe ve gebe kontrollerle göre anlamlı derecede daha düşük disülfid düzeyleri tespit edildi. Non-gebe grubu, kontrol ve GDM gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük index 1 ve index 2 düzeyleri bulundu ve daha düşük index 3 düzeyleri tespit edildi. Bayrakçı ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmalarında diyabetes mellituslu hastalarda tiyol/disülfid homeostazisinde disülfür oluşumuna yönelik bir eğilim

bulunmuş. Ayrıca çalışmalarında HbA1c ile disülfid/tiyol oranı arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişler (201).

Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmada komplike olmayan gebeliği olan kadınlar, gebe olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek disülfid/native tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranlarına ve daha düşük nativ tiyol/toplam tiyol oranlarına sahipti. Bu bulgu, sağlıklı gebeliklerde oksidatif stresin nispeten arttığını göstermektedir.

GDM'nin serbest radikallerin aşırı üretilmesine ve plasenta içindeki antioksidan savunma mekanizmalarının kesintiye uğramasına neden olabilecek aşırı oksidatif stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Karacay ve arkadaşları 24-36. haftalar arasındaki gebelerde lipid peroksidasyon ürünlerini, protein oksidasyon markörlerini, myeloperoksidaz ve lipid hidroperoksidazını ölçerek maternal oksidatif hasar ve antioksidan durumunu değerlendirdi. GDM'de oksidatif belirteçlerin anlamlı derecede arttığı ve antioksidan durumunun anlamlı derecede azaldığı bulundu (190).

Literatürde GDM'li hastalarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki oksidatif stres seviyesi araştırıldı. GDM'li hastalarda sağlıklı gebelere kıyasla lipid peroksidasyonunun ve protein oksidatif hasarın anlamlı derecede arttığı belirtildi (191).

Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iki aşamalı antenatal diyabet taramasına göre GDM tanısı alan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek disülfid konsantrasyonları ve azalmış tiyol konsantrasyonları gözlemlendi (192).

Özler ve arkadaşları gebeliğin 24-28. haftalarında tiyol/disülfid homeostazisini araştırdılar. Çalışmanın sonucunda gebeliğin 24-28. haftalarında azalmış doğal tiyol seviyelerini buldular (202).

Mertoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında 24-28 haftalık gebelikte 50 gr OGTT taraması yapılan gebelerde glukoz tolerans test pozitif kadınlarda disülfid, disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve toplam tiyol değerlerini azalmış bulmuşlar (203). Biz bu çalışmada, GDM'li hastalarda non-gebelere göre disülfid/doğal tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranları anlamlı olarak daha yüksek, doğal tiyol/total tiyol oranları anlamlı olarak düşük saptadık. Ancak, kontrol grubu ile GDM grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Total tiyol düzeyleri GDM grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, GDM grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Oksidatif stresin artmasının GDM patogenezinde rol oynayabileceği anlamına gelir.

Başka bir çalışmada GDM'li kadınların plasental oksidatif stres düzeyini araştırdılar ve çalışma popülasyonunda plasental dokudan salınan oksidatif stres belirteçlerinde belirgin artış buldular. Plazma glukozu (2 saat OGTT'de) ve plasental

oksidatif stres belirteçleri arasında serbest bırakma arasında ilginç bir pozitif korelasyon gözlemlenildi, ancak açlık plazma glukoz konsantrasyonları plasental oksidatif stres belirteçleriyle korele değildi (193). Bu çalışmada GDM'nin oluşumuyla ilgili önemli bulgular tespit ettik. Komplike olmayan normal gebeliklerde, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu hamile olmayan kadınlara kıyasla nispeten artmıştır. Bununla birlikte, bu hastalarda artan oksidatif stresin telafi edilmesi için antioksidan korumada eşlik eden bir artış vardır. Buna paralel olarak biz de çalışmamızda total tiyol seviyeleri ve disülfid seviyeleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında GDM grubunda kontrol grubuna göre, kontrol grubunda ise non-gebe gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Fakat, disülfid/total tiyol oranları GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olup fark anlamlı bulunmadı. Bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulduk ve antioksidan mekanizmanın nispeten azalması GDM patogenezinde rol oynayabileceği anlamına geleceği sonucuna vardık.

Kordon kanındaki oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge üzerindeki tüm geçmiş çalışmalar oksidatif stres belirteçlerinde (MDA ve ksantin oksiaz vs.) bir artış ve antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidazda önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir (194,195).

Aktun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında gestasyonel diyabetes mellitusun (GDM) kordon kanı dinamik tiyol/disülfid homeostazı üzerindeki etkisini araştırdılar. GDM'li annelerin kordon kanındaki tiyol/disülfid homeostazının disülfid lehine değiştiğini buldular. Sonuç olarak bu annelerde tiyol oksidasyonunda artış olduğunu gösterdiler (204).

Ates ve arkadaşları dinamik tiyol/disülfid homeostazı üzerine yapılan bir çalışmada, doğal tiyol düzeylerinin diyabet öncesi hastalarda anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (196). Bizim çalışmamızda GDM grubunda total tiyol seviyeleri kontrol ve non-gebe grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu yine GDM patogenezinde oksidatif stres rolünün önemini destekler niteliktedir.

Başka bir çalışmada yine GDM ile tiyol-disülfid arasındaki ilişki incelenmiş olup Gestasyonel diabetes mellituslu hastalar, gebe olmayan hastalara ve sağlıklı gebe hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek disülfid/native tiyol ve disülfid/toplam tiyol konsantrasyonları saptanmıştır. Ayrıca GDM grubunda native tiyol/total tiyol konsantrasyonları gebe olmayan hastalara ve sağlıklı gebe hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (197). Bizim çalışmamızda ise GDM ve kontrol grubu arasında index 1, index 2, ve index 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı, GDM

ve kontrol grubunda non-gebe gruba göre anlamlı olarak daha yüksek index 1, daha yüksek index 2 düzeyleri ve daha düşük index 3 düzeyleri saptadık.

### **Kısıtlamalar**

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, çalışma kohortu nispeten küçüktür.

İkinci sınırlama, bu çalışmada GDM tanısı için tek adımlı bir test kullanılmasıdır. Buna karşılık, literatürdeki benzer çalışmalarda GDM tanısı için iki aşamalı test kullanılmıştır. Farklı tanısal testlerin benimsenmesi, oksidatif stres markerleri ile olası ilişkilerinde değişikliklere yol açabilir.

Üçüncü sınırlama, iyi ve zayıf glisemik kontrol ile ilgili veri eksikliğidir. Diyabetik diyet ve/veya insülin tedavisinin oksidatif biyobelirteçler üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Son olarak, plasental dokularda oksidatif stres ve inflamasyonun ciddiyetini gösteren histopatolojik verilerin bulunmamasıdır.

### **Sonuç**

Sonuç olarak, çalışmamız gebelerde antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde thiol/disülfid dengesinin ölçüldüğü önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma ve çalışmamızla korele önceki çalışmaların sonucu olarak GDM olan gebelerde antioksidan kapasitenin artırılmasına yönelik beslenme önerileri ile ilgili yeni çalışmalar dizayn edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

- Kontrol grubu GDM grubundan daha genç yaşta olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Kontrol grubu non-gebe grubundan anlamlı olarak daha genç bulundu.
- GDM grup ve non-gebe grupların yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı.
- GDM grubunun non-gebe grubuna göre vücut kitle indeksi daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Kontrol grup ve GDM grupların BMI'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- Kontrol grup ve non-gebe grupların BMI'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Kontrol grup ve GDM grupların kiloları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- Non-gebe grubu, GDM ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek native tiyol ve total tiyol düzeylerine sahipti.
- Gebe kontrol grubu GDM grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek total tiyol düzeylerine sahipti.
- GDM grubu non-gebe ve gebe kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük disülfid düzeylerine sahipti.
- Non-gebe grubu, kontrol ve GDM gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük index 1 ve index 2 düzeylerine sahipti.
- Native tiyol düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

- Native tiyol düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Native tiyol düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
- Total tiyol düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
- Total tiyol düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Total tiyol düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Disülfid düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- Disülfid düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Disülfid düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- İndex 1 (Disülfid/Native Tiyol) düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- İndex 1 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- İndex 1 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- İndex 2 (Disülfid/Total Tiyol) düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
- İndex 2 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

- İndex 2 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- İndex 3 düzeyleri non-gebe grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- İndex 3 düzeyleri non-gebe grup ile GDM grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- İndex 3 düzeyleri GDM grup ile kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı.



## 7. ÖNERİLER

Çalışma sonucu saptanan verilerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın yapılacak farklı birçok çalışmaya öncülük edeceği düşünülmektedir. Bu konu kapsamında yapılacak diğer çalışmaların daha geniş örneklemlerle olması sonuçların daha net ve etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılacak çalışmalarda farklı BMI oranlarına ve daha geniş yaş dağılım yelpazesine sahip katılımcıların yer almasının da çalışma sonuçlarına pozitif katkı sağlayacağı söylenebilir.





## KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-72
2. Gürlek B, Kale I. The prevalence of gestational diabetes mellitus who were admitted to a single center private hospital in Rize. *JGON*. 2019;16(1):31-36.
3. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, et al. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):186-96.
4. Lappas M, Hiden U, Desoye G et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:3061–3100
5. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(suppl 1):s103-s105.
6. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2 Pt 1):406-16.
7. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12:525–42.
8. Lappas M, Hiden U, Desoye G, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:3061–100.
9. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288:26489–96.
10. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*. 2011;30(11):1191–212.
11. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(5):551-64.

12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71
13. Maassen JA, Biberoğlu S, t'Hart LM, Bakker E, Knijff P. A case of a de novo A3243G mutation in mitochondrial DNA in a patient with diabetes and deafness. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2002 Jul;110(3):186-8
14. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 May;71(5 Suppl):1256S-61S
15. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000 Mar;43(1):87-98
16. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003;26:5-20.
17. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*, 2005;28:579–84.
18. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*, 1995;346:157-61.
19. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet*, 2002;359:1690-2.
20. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence from the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*, 2003; 101:380-92.
21. Buchanan TA. Pancreatic  $\beta$ -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:989–93.
22. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 2005;115:485– 91.

23. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2002;25:1862–8.
24. 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.
25. Kerenyi Z, Stella P, Bosnyak Z, Tabak AG, ve ark. Association between central adiposity and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1999;22:876–7.
26. Sanchez GF, Hector E, Perez T, Lara JV. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med. Res*, 2005;36:291-9.
27. Satman, İ. 2011 [cited; Available from:  
[www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf](http://www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf)
28. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2847-50
29. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008 May;31(5):899-904
30. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes*, 1991;2:99-105.
31. Sheffield JS. Gestational Diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv*, 1999;6:6A.
32. Fraser R. Diabetic control in pregnancy and intrauterine growth of the fetus. *BJOG*, 1995;102:275-7.
33. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and betacell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:1008-14.

34. Pedersen JF. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954;16:330-42.
35. Sözen T. Gebelik ve Diabetes Mellitus. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Koloğlu S (ed) Medical Network, 1. baskı Ankara 1996:501-12.
36. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N ve ark. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta*, 1995;16:623.
37. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal-Fetal Medicine – Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co 4th ed. N.J Philadelphia, 1999; 964-95.
38. Bükülmez O, Durukan T. Gestasyonel Diabet- Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi ,Kişnişçi HA, Göksin E.(Editörler) Güneş kitabevi, 1. Baskı Ankara 1996:378- 83.
39. Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy. Have all the problems been solved. *Am J Med*, 1981; 70:613-8
40. Wilson JD, Postter DW. Diabetes in *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, 8th ed. 1992: 993-1005.
41. Hollingsworth, AK. Endocrin and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol*, 1983;10:593-8.
42. Oats JN. Diabetes in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol*, 1991;5:301-9.
43. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus implications for diagnosis and management. *Diabetes*, 1991;3:18-24.
44. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A ve ark. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91:4137-43.
45. Kristine YL, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol*, 2007;50:938-48

46. Akalın S. Gebelik ve Diabet. Diabetes Mellitus, Güneş Kitabevi, 1989: 34-9 ve 149- 50.
47. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000;13:343–56.
48. Karam JH. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, diabetes mellitus: Perspectives on therapy, 1992;21:433-56
49. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, ve ark. Increased P85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem*, 2005;280:37489-94.
50. Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Lepercq J, Challier JC, ve ark. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 2002;51;2207–13.
51. Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005; 8:255–63.
52. Shao J, Catalano P.M, Yamashita H, Ruyter I ve ark. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 2000; 610:603–10.
53. Joosen AM, Bakker AH, Zorenc AH, Kertsen S, ve ark. PPARgamma activity in subcutaneous abdominal fat tissue and fat mass gain during short-term overfeeding. *Int J Obes (Lond)*, 2006;30:302–7.
54. Zeghari N, Vidal H, Younsi M, Ziegler O, ve ark. Adipocyte membrane phospholipids and PPAR-gamma expression in obese women: relationship to hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000;279:736–43.
55. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, ve ark. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002;282:522–33.

56. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, ve ark. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 1999;48:1807-14.
57. Baynes JW (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40(4), 405-412.
58. Baynes JW, Thorpe SR (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
59. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P (1994) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity In Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 22(2-3), 95-98.
60. Altan N, Ongun CÖ, Elmalı E, Kılıç N, Yavuz Ö., Sancak B (1994) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione and Glutathione peroxidase activity in Alloxan Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *General Pharmacology* 25(5), 875-87.
61. Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ (1993) Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochemical Pharmacology* 45(3), 539-542
62. Elmalı E, Altan N, Bukan N (2004) Effect of sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Drugs R.D.* 5(4), 203-8.
63. Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N (1988) An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *General Pharmacology* 30(3), 399-401.
64. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S (1997) Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*. 46, 1733-1740.
65. Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S (1998) Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes* 47(10), 1578-1585.

66. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V (2004)  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53(Supplement 1), 119-124.
67. Houslay MD (1991) 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 195(1), 9-27.
68. Donath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N (1999) Hyperglycemia-induced  $\beta$  cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 48(4), 738-744.
69. Eizirik DL, Flodström M, Karlsen AE, Welsh N (1996) The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic  $\beta$  cells. *Diabetologia* 39(8), 875-890.
70. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiani H, Seino Y, Yamada Y (1999) Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic  $\beta$  cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 48(4), 927-932.
71. Giugliano I, Ceriello A, Paolisso G (1996) Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19(3), 257-267.
72. Rösen P, Du X, Tschöpe D (1998) Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by  $\alpha$ -tocopherol?. *Molecular and Cellular Biochemistry* 188(12), 103-111.
73. Du X, Stockklauser-Farber K, Rösen P (1999) Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF $\kappa$ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radical Biology and Medicine* 27(7-8), 752-763.
74. Ceriello A (1997) Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine* 14(Supplement.3), 45-49
75. Davidoff AJ, Rodgers RL (1990) Insulin, thyroid hormone, and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 15(6), 633-642.

76. Das K, Chainy GBN (2001) Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1537(1), 1-13.
77. Altan N, Buğdaycı G, Tutkun-Kosova F, Sancak-Çaycı B, Nazaroğlu NK (1998) The Influence of the Sulfonylurea Glyburide on Nitric Oxide in Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *General Pharmacology* 31(2), 319-321.
78. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH (2001) Risk factors for renal failure: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44(Supplement. 2), 46-53.
79. Battist WP, Palmisano J, Keane WF (2003) Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 41, 1174-1181.
80. Januszewski AS, Alderson NL, Metz TO, Thorpe SR, Baynes JW (2003) Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes. *Biochemical Society Transactions*. 31(6), 1413-1416.
81. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ (1997) Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. *Biochemical Journal* 324(1), 1-18.
82. Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL (1984) Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron-loaded rats. *Lipids* 19(2), 127-33.
83. Dillmann WH (1989) Diabetes and thyroid- hormone induced changes in cardiac function and their molecular basis. *Annual Review of Medicine* 40, 373-94.
84. Diekman MJ, Romijn JA, Endert E, Sauerwein H, Wiersinga WM (1998) Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid* 8(12), 108-6.
85. Bonnefont-Rousselot D (2002) Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 5(5), 561-568.
86. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865), 813-820.



87. Green K, Brand MD, Murphy MP (2004) Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 53 (Supplement 1), 110-118.
88. Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E, Malhatun E, Rota S, Kılıç N (1997) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology* 28(5), 795-96.
89. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP (1988) Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 14(1), 11141120.
90. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, İlkova H (2002) Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 51(10), 1360-1362.
91. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Illmer T, Luther T, Berentshtein E, Tritschler H, Muller M, Wahl P, Ziegler R and Nawroth PP (1997) Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 46(9), 1481-1490.
92. eidland A, Sebekova K, Schinzel R (2001) Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 38 (4), S100-106.
93. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M (1996) Bcl-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. *The Journal of Clinical Investigation* 97(6), 1422-1428.
94. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M (1998) Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 47(7), 11141120.
95. Soulis T, Cooper ME, Sastra S, Thallas V, Panagiotopoulos S, Bjerrum OJ, Jerums G (1997) Relative contributions of advanced glycation and nitric oxide synthase inhibition to amino guanidine-mediated renoprotection in diabetic rats. *Diabetologia* 40(10), 1141-1151.

96. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL (1997) Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *European Journal of Clinical Investigation*. 27(2), 97-108.
97. Koya D, King GL (1998) Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47(6), 859-66.
98. Way KJ, Katai N, King GL (2001) Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine* 18 (12), 945-959.
99. Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB (2003) Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 17(1), 4-38.
100. Cameron NE, Cotter MA (1995) Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *Journal of Clinical Investigation*. 96(2), 1159-1163.
101. Cameron NE, Cotter MA (1997) Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 46(Supplement 2), 31-37.
102. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF (1987) Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *The New England Journal of Medicine* 316(10), 599-606.
103. Greene DA, Sima AAF, Alberts JW, Pfeifer MA (1990) Diabetic neuropathy. In *Diabetes Mellitus Theory and Practice* (4th ed) Rifkin H, Porte D (Eds), Elsevier, New York, NY
104. Ales KL, Santini DL. Should all pregnant women be screened for gestational glucose intolerance? *Lancet*, 1989;1:1187-91.
105. - Garner P, Okun N, Keely E, Wells G ve ark. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:190-5.
106. Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars In Neonatal & Fetal Medicine*, 2005;10:317-23.

107. Mc Farland MB, Langer O, Fazoni E, Trylovich CG, ve ark. Anthropometric and body composition differences in large for gestational age, but not appropriate for gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest*, 2000;7:231.
108. Kenzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy-a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003;110:86-92.
109. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Survey*, 2007;62:125-39.
110. Coustan DR. Delivery: timing, mode and management. Reece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices*. New York: Churchill Livingstone.1995:353-60.
111. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol*, 1998;25:873-85.
112. Yariv Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet and Gynecol*, 2004;191:1655- 60.
113. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*, 1997;90:869-73.
114. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005;352:2477-83.
115. Tamas G, Kerenyi Z. Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep*, 2002;2:337-346.
116. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D ve ark. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 1992;30:755-8.
117. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2000;1:77-9.

118. American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin; 159, Makrosomia. September 1991.
119. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus during pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1986.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994.
121. American Diabetes Association: Position statement- gestational diabetes. Diabetes Care, 1986;9:430-1.
122. Metzger BE. Summary and Recommendations of Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes. Diabetes Care, 1998;21:161-7.
123. Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol, 2007;50:949-58.
124. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician & gynecologists. Gestational diabetes. Obstet Gynecol, 2001;30:525-38.
125. Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. Obstet Gynecol, 1989;73:557-561.
126. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. Ann Acad Med Singapore, 1996;25:504-508.
127. Hana FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet Med, 2002;19:351-8.
128. Hana FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet Med, 2002;19:351-8.
129. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2004;27:5-10.

130. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ. Jelly beans as an alternative to a fiftygram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:1154-7.
131. Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J*, 1990;83:156- 8.
132. Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy: is random blood glucose enough? *DiabetMed*, 1987;4:160-3.
133. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ*, 1999;319:812-5.
134. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:5-8.
135. Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med*, 1996; 13: 43-53.
136. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D, ve ark. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:339-44.
137. Corrado F, D'Anna R, Benedetto A. Mild carbohydrate intolerance in pregnancy. *Current Diabetes Reviews*, 2005;1:337-41.
138. Ergin T, Lembed A, Duran H, Kuscu E, ve ark. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:204-9.
139. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med*, 1995;333:1237-141.
140. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JE, Gavin LA ve ark. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*, 1992;15:1251-7.

141. Jovanovic PL, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;161:415-9.
142. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, ve ark. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000;343:1134-8.
143. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612–628, 2004.
144. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 21: 291-296, 2003.
145. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 39: 841 – 852, 2005.
146. Memişoğulları R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 18: 193– 197, 2004.
147. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54:176-186, (2001).
148. Sözmen EY: Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Eds) *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara pp: 665-674. 2002.
149. Sacks DB: Diabetes Mellitus. In: Burtis CA, Ashwood ER, (Ed). *Tietz Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co: 766776, 1999.
150. Pratic`o D: Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis*. 181: 215–224, 2005.
151. Alper G. Diyabet. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, (eds). *İnsan Biyokimyası*. Ankara, Palme Yayıncılık, pp: 248-257, 2002. 10
152. Akçay F, Aksoy H, Memişoğulları R: Effect of breast-feeding on concentration of nitric oxide in breast milk. *Ann Clin Biochem*. 39: 68-69, 2002.

153. Daimon M, Hama K, Susa S, Kimura M, Yamatani K, Ohnuma H, Manaka H, Kato T. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1525-1528, (1998)
154. Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, RA., Bakan, E: Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 21 (5): 200–204, 2002.
155. Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N: Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*. 40: 684–688, 2002.
156. Habif S, Turgan N, Mutaf I, et al: Plasma catalase, glutathione peroxidase and selenium levels in adult diabetic patients. *Tr J Med Sci*. 27:139–141, 1997.
157. Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A: Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*. 32(4):377-82, 2002.
158. Abou-Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 346 (2004) 161–170
159. Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry* 34 (2001) 65–70
160. Komosin'ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 68 (2005) 207–216
161. Akkuş I, Kalak S, Vural H, Çağlayan O, Menekşe E, Can G, Durmuş B: Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 244:221227, 1996.
162. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN: Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *J Nutr Biochem*. 13:427-434, 2002.

163. Steinberg FM, Chait A: Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. *Am J Clin Nutr.* 68: 319-327, 1998.
164. Jialal I, Grundy SM: Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation.* 88: 2780-2786, 1993.
165. Van Haften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A: Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 1548: 23-28, 2001.
166. Singh U, Jialal I: Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci.* 1031:195203, 2004.
167. Will JC, Byers T: Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev* 54:193– 202, 1996
168. Alper G. Diyabet. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, (eds). *İnsan Biyokimyası.* Ankara, Palme Yayıncılık, pp: 248-257, 2002.
169. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N: Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 338: 668–676, 2005.
170. Akçay F, Aksoy H, Memişoğulları R: Effect of breast-feeding on concentration of nitric oxide in breast milk. *Ann Clin Biochem.* 39: 68-69, 2002.
171. Daimon M, Hama K, Susa S, Kimura M, Yamatani K, Ohnuma H, Manaka H, Kato T. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1525-1528, (1998)
172. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 28 2006;71(5):551–64.
173. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749–62.
174. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.



175. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288(37):26489–96
176. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47(10):1329–38.
177. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;15(12):8890–903.
178. Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem* 1979;93(1):98–102.
179. Egwim IO, Gruber HJ. Spectrophotometric measurement of mercaptans with 4,4'- dithiodipyridine. *Anal Biochem* 2001;288(2):188–94.
180. Winther JR, Thorpe C. Quantification of thiols and disulfides. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(2):838–46
181. Glowacki R, Bald E. Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877(28):3400–4
182. Chen W, Zhao Y, Seefeldt T, Guan X. Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48(5): 1375–80
183. Carru C, Deiana L, Sotgia S, Pes GM, Zinellu A. Plasma thiols redox status by laserinduced fluorescence capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2004;25(6):882–9.
184. Mourad T, Min KL, Steghens JP. Measurement of oxidized glutathione by enzymatic recycling coupled to bioluminescent detection. *Anal Biochem* 2000;283(2):146–52.
185. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014; 47:326-32

186. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61
187. Rodrigues F, de Lucca L, Neme WS, et al. Influence of gestational diabetes on the activity of  $\delta$ -aminolevulinatase and oxidative stress biomarkers. *Redox Rep.* 2018;23(1):63-7.
188. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12:525–42.
189. Lappas M, Hiden U, Desoye G, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15:3061–100.
190. Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, et al. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Res Clin Prac.* 2010; 89(3):231-8.
191. Li H, Yin Q, Li N, et al. Plasma markers of oxidative stress in patients with gestational diabetes mellitus in the second and third trimester. *Obstet Gynecol Int.* 2016;2016:3865454.
192. Yıldırım M, Türkyılmaz E, Demir-Cendek B, et al. Altered maternal serum dynamic thiol-disulfide interchange reactions in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2016;22(3):129-34.
193. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2004;25(1):78-84.
194. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta.* 2006;27:327–32.
195. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and

- vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65:227–32.
196. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alısık M, Erel O, Yılmaz N, Guler S. How does thiol/disulfide home-ostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:166–71.
197. GürlekB., AlanM., ÇolakS., Önal Özgür, Erel Özcan, & BiçerC. (2019). Dynamic thiol/disulfide homeostasis in gestational diabetes mellitus: Is it related with adverse perinatal outcomes?. *Medical Science and Discovery*, 6(9), 198-204.
198. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118-126.  
Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
199. Neeraj, Pramod J, Singh S, Singh J. Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev.* 2013;5(19):14-22.
200. Bayrakci, Nergiz, et al. "Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus." 17th European Congress of Endocrinology. Vol. 37. BioScientifica, 2015.
201. Ozler S, Oztaş E, Çağlar AT, Ergin M, Erel O, Danişman N. Thiol / gestasyonel diyabette 24-28 haftalık gebelikte advers perinatal sonuçları tahmin etmede disülfid homeostazı. *Maternal-Fetal ve neonatal Tıp Dergisi.* 2016; 29 : 3699-704.
202. Mertoğlu, Cuma, et al. "The effect of the 50 g glucose challenge test on the thiol/disulfide homeostasis in pregnancy." *Fetal and pediatric pathology* 37.3 (2018): 147-156.
203. Aktun, Lebriz Hale, et al. "A Study Over Thiol Disulfide Homeostasis in Cord Blood in Women With Gestational Diabetes." *Journal of family & reproductive health* 12.4 (2018): 217.

## EKLER

### Ek 1. Hasta Takip Formu

Gestasyonel diyabette tiyol disülfid dengesi	GDM	GEBE	JİNEKOLOJİK
Adı soyadı			
Protokol			
TC			
Telefon	G P Y A D		
Yaş			
Boy			
Kilo			Gebelik başındaki kilo
BMI			
Gebelik haftası			
Önceki gebelikte doğum haftası / bebek doğum ağırlığı			
Gestasyonel diyabet tedavisi	Diyet		İnsülin
Önceki gebelikte GDM	var		yok
Önceki gebelikte insülin kullanımı	var		yok
Özgeçmiş			
Ailede GDM/DM öyküsü	var		yok
Sigara	var		yok
Alışkanlık			
Kullandığı ilaçlar			

## Ek 2. Etik Kurul Onayı



T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 40465587-141

Konu: Etik Kurulu Kararı

Sayın Doç.Dr.Gülşah BALIK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "**Gestasyonel Diyabette Tiyol Disülfid Dengesi**" isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre incelenmiş olup, etik kurul kararı ekte sunulmuştur. Çalışma süresinin 6(altı) ayı geçmesi durumunda 6(altı) aylık bildirimlerinin yapılması, çalışma tamamlandıktan sonra ise sonucunun tarafımıza en geç 3(üç) ay içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr.Öğr.Üyesi Atilla TOPÇU  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tıp fakültesi eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen, bu alanda yetişmemde büyük katkıları olan ve anne-baba şevkati ile yaklaşan en başta çok kıymetli hocam, tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Doc. Dr. Gülşah BALIK olmak üzere, çok değerli hocalarım Dr. Öğrt. Üyesi Şenol ŞENTÜRK'e, Dr. Öğrt. Üyesi Beril GÜRLEK'e, Dr. Öğrt. Üyesi Sabri ÇOLAK'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Şu anda başka kurumlarda görev yapan, öğrencilik hayatımda ve ihtisas yıllarımda yanımda olan, deneyimlerini ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doc. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN ve Doc. Dr. Ülkü METE URAL'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamızın yapılmasında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğrt. Üyesi Medeni ARPA ve biyokimya laboratuvarı personellerine teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Mehmetali KÜÇÜKOSMAN'a, biricik oğlum Eymen'e, beni yetiştiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan her zaman yanımda olduklarını hissettiren anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Dr. Neslihan KÜÇÜKOSMAN

Rize, Ocak 2020

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Neslihan KÜÇÜKOSMAN
Doğum tarihi	: 20.09.1989
Doğum yeri	: İstanbul
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: TC
Adres	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 53100, RİZE
Tel	: (0464)2130491
Faks	: (0464)2170364
E-mail	: neslihan_sozen89@hotmail.com
Eğitim Bilgisi	
Lise	: Ümraniye Nevzat Ayaz Lisesi
Lisans	: Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2015)
Yüksek lisans	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (2016-2020)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	