



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREGESTASYONEL VE GESTASYONEL DİYABETTE, FETAL
KORDON KANINDA DİNAMİK TİOL-DİSÜLFİDE,
TİOREDOKSİN REDUKTAZ VE PEROKSİREDOKSİN-6
DEĞERLERİNİN FETAL VE MATERNAL SONUÇLARLA
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR.ATLAZ İSMAYİLOVA

DANIŞMAN
Doç.Dr.Meryem EKEN

AYDIN-2018

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREGESTASYONEL VE GESTASYONEL DİABETTE, FETAL
KORDON KANINDA DİNAMİK TİOL-DİSÜLFİDE,
TİOREDOKSİN REDUKTAZ VE PEROKSİREDOKSİN-6
DEĞERLERİNİN FETAL VE MATERNAL SONUÇLARLA
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR.ATLAZ İSMAYİLOVA

DANIŞMAN
Doç.Dr.Meryem EKEN

AYDIN-2018

Bu araştırma ADÜ Araştırma Projeleri Kordinatörlüğü tarafından TPF-18039
Proje numarası ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde bilgi ve tecrübeleriyle değerli katkılarından dolayı tez hocam Doç. Dr Meryem Eken'e, ihtisasım boyunca yoluma ışık tutan başta Prof. Dr.Hasan Yüksel ve Prof.Dr. Arif Aktuğ Ertekin olmakla, Prof. Dr.Alper Tanrıverdi, Prof.Dr. Samet Kafkas, Prof. Dr.Selda Demircan Sezer, Doç.Dr. Sümeyra Nergiz Avcıoğlu, Dr.Emre Zafer, Dr.Tolga Atakul ve Dr.Özgür Deniz Turana , ihtisas döneminde gösterdikleri dostluklarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen klinik çalışanlarına,her zaman beni anlayan biricik anneme,babama,aileme ve nice ismi geçmeyen güzel insanlara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Atlaz İsmayilova

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
EKLER DİZİNİ	vii
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus tanımı ve sınıflandırması.....	3
2.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması.....	3
2.3. Gebelikte hormonların metabolik etkileri.....	6
2.3.1. Plasental hormonlar.....	6
2.3.2. Diğer hormonlar.....	7
2.4. Gestasyonel Diyabet	7
2.4.1. Gestasyonel diyabet ve insülin direnci.....	8
2.5. Gebelikte diyabet patofizyolojisi ve Oksidatif Stres.....	10
2.5.1. Serbest radikaller.....	11
2.5.2. Hiperglisemi aracılı reaktif oksijen türlerinin üretimi.....	12
2.5.3. Lipid peroksidasyonu.....	12
2.5.4. Antioksidan savunma sistemi.....	14
2.5.4.1. Süperoksit dismutaz.....	15
2.5.4.2. Katalaz.....	16
2.5.4.3. Glutatyon peroksidaz.....	16
2.5.4.4. E vitamini.....	17
2.6.Tiyol grubu içeren antioksidan bileşikler.....	19
2.6.1. Glutatyon	22
2.6.2. N-Asetil Sistein	24
2.6.3. Dihidrolipoik asit	25
2.6.4. Sistein	26
2.6.5. Homosistein	27

2.6.6. Sisteamin	27
2.6.7.Ditiyoeritritol	28
2.6.8 Glutasyon Etil Ester	28
2.6.9 Metiyonin.....	28
2.7. Gestasyonel diyabette risk faktörleri, tarama ve tanı.....	29
3- MATERYAL VE METOD.....	32
4- İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
5- BULGULAR.....	38
6-TARTIŞMA.....	43
7-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
ÖZET	48
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	50
KAYNAKLAR.....	52

TABLO DİZİNİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo I.	İnsülin duyarlılığını belirleme yöntemleri	10
Tablo II.	Antioksidanların hücrel yerleşimine göre sınıflandırılması	15
Tablo III.	Bazı biyolojik redoks çiftlerinin redüksiyon potansiyelleri	20
Tablo IV.	100 gr ve 75 gr OGTT eşik değerleri	30
Tablo V.	Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterleri	31
Tablo VI.	Olguların Demografik Özellikleri	38
Tablo VII.	Gruplara göre biyokimyasal markırlar	40
Tablo VII.	Klinik parametreler ile biyokimyasal değerler arasında ilişki	42

KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association
ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
CAT: Katalaz
CDA: Canadian Diabetes Association
DM: Diabetes Mellitus
EASD: European Association for the Study of Diabetes
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz
GH: Büyüme Hormonu
GLUT: Glikoz Taşıyıcısı
GSH: Glutasyon
GSSG: Okside Glutasyon
HPL: Human Plasental Laktojen
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
hCG: Human Koryonik Gonadotropin
HOMA: Homeostasis Model of Assesment
H₂O₂ : Hidrojen Peroksit
IL-6: İnterlökin 6
IL-1: İnterlökin 1
IL-11: İnterlökin 11
IRS-1: İnsülin Reseptör Substrat 1
L[•] : Lipid Radikali
LO₂[•] : Lipid Peroksit Radikali
MDA: Malondialdehid
NDDG: National Diabetes Data Group
NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-κB: Nüklear Faktör kapa B
NZSSD: New Zealand Society for the Study of Diabetes
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
O₂^{•-} : Süperoksit Radikali

OH[•]: Hidroksil Radikali
Pre GDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
PPAR- γ : Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ
PG H2: Prostaglandin H2
QUICKI: Quantitative Insulin Check Index
RDS: Respiratuvar Distres Sendromu
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
ROO[•]: Peroksil Radikali
SOD: Süperoksit Dismutaz
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRXR: Tiroksiredoksin Reduktaz
TNFR I: Tümör Nekroz Faktör Reseptör Tip 1
TNFR II: Tümör Nekroz Faktör Reseptör Tip 2
TO[•]: Tokoferoksil Radikali
Tx: Tromboksan
TxA2: Tromboksan A2
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EKLER DİZİNİ

Ek No

Sayfa No

Ek 1

Soru Formu

61



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan DM türü olarak bilinir (1).

Gebeliğin seyri esnasında anne karnındaki fetusun gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glikoz metabolizmasında bir takım değişiklikler olur. Bu değişikliklerden en önemlisi artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren rastlanmaktadır. Bu da insülinin kan glikozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan human plasental laktojenin (HPL) bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır (2,3). Önce annenin, daha sonra fetusun hiperglisemisi ile fetal hiperinsülinemi ve makrozomi tablosu yanı sıra, akciğerlerde respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi klinik tablolar oluşturabileceğinden GDM anne sağlığı ve fetus hayatı için 24. gebelik haftasından itibaren kontrol edilmesi gereken bir metabolik bozukluktur (4,5).

DM'un patofizyolojisinde ve komplikasyonların da oksidatif stresin rolü vardır (6,7). Oksidatif stres organizmada zararlı serbest radikallerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Toksik düzeydeki serbest radikallerlipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara sebebiyet vermektedir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (8,9). GDM'de görülen düşük insülin duyarlılığı ve yüksek glikoz düzeylerinin oksidatif stresin nedeni olabileceği ve serbest radikal üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir (10). Serbest radikallerin ölçümü, yarı ömürlerinin kısa olması ve serumda düşük konsantrasyonda bulunmaları sebebiyle zordur. Oksidatif stresin tespitinde radikallerin neden olduğu hasar sonucu oluşan sekonder ürünlerin ölçümü kullanılmaktadır. Bu sekonder ürünlerden malondialdehid (MDA) lipidperoksidasyonu göstergesi olarak çoğu çalışmada kullanılmıştır (11,12,13). Antioksidan olarak da E vitamini, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) en bilinenleridir (14). İnflamasyon organizmanın eksojen yabancı maddelere veya

endojen patolojikbozukluklara karşı vermiş olduğu bir yanıttır. İnflamasyonun tip 2 DM’de belirgin olarakarttığı ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Ancak tip 2 diyabetin doğal seyrinde bu mekanizmaların neden mi ? Sonuç mu? Olduğu henüz anlaşılamamıştır. Oksidatif stres ile inflamasyon arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir ve bu konuda çalışmalar mevcuttur (15,16). Ancak GDM’ta oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi konusunda çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada kordon kanı tiyol/disulfid hemostazını değerlendirerek diyabetik annelerde bu hemostazın bozulmasının maternal ve neonatal sonuçlar ile ilişkisini göstermeyi planladık. Hastalardan toplanan örneklerde tiyol-disülfid düzeyleri, tioredoksin reduktaz ve peroksiredoksin-6 düzeyleri ölçülecektir. Çalışma sonucunda GDM de tiyol hemostazı ile ilgili belirteçler ile hastalığın patogenezindeki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus tanımı ve sınıflandırması

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Tanımlama ve sınıflaması ilk olarak 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından yapılmıştır (17). American Diabetes Association (ADA) işbirliği ile 2003 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve son halini almıştır (1). DM sınıflandırıldığında 4 grupta toplanmıştır.

I. Tip 1 Diabetes Mellitus: Her yaşta görülmekle beraber daha çok çocuklarda ve genç insanlarda görülür. Tüm diyabetiklerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Bu tip diyabet pankreasta ilerleyen β hücre harabiyetiyle karakterize, genellikle otoimmün kaynaklı ve mutlaka insüline bağımlıdır.

II. Tip 2 Diabetes Mellitus: Dünyada en sık rastlanılan diyabet tipidir. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yaş arttıkça görülme sıklığı artan, diyabet belirtilerinin hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sık görüldüğü ve özellikle başlangıç dönemlerinde insüline ihtiyaç duyulmayan, diyet ve oral antidiyabetik ajanlarla kontrol altına alınabilen diyabet tipidir. İnsülin eksikliğinden çok obezite, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir.

III. Gestasyonel Diabetes Mellitus: Gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan DM türü olarak bilinir. Gebelikte karbonhidrat metabolizmasına etki eden bir çok faktör tarafından ortaya çıktığı düşünülür. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 5-6'sında ortaya çıkar.

IV. Diğer grup: Diyabetle sonuçlanan pek çok klinik durumu kapsamaktadır. İnsülin etki yollarındaki genetik sorunlar, enzimsel pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, kimyasal etkenlerin yarattığı β hücre hasarları ve infeksiyonlar gibi durumlardan kaynaklanmaktadır (1,18).

2.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. İlk trimesterde depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (4). İlk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glikoz seviyesi daha düşüktür. Bu düşüş ortalama 15 mg/dL kadardır. Postprandiyal glikoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır.

Bunun nedeni insüline olan periferik direncin artmasıdır. İlk trimester glukoneogenezin arttığı

evre olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL, plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar; böylece glikoz ve aminoasitler fetus ihtiyacı için saklanır.

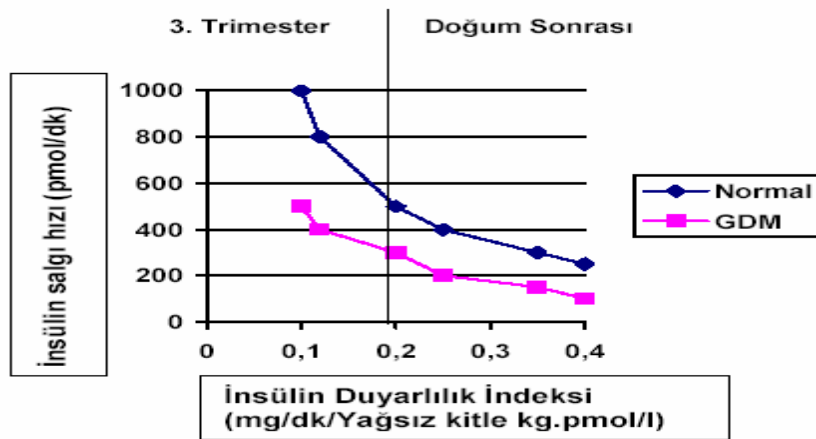
İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insüline duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur.İnsülin direnci muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (19). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir(20). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normalkoşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncinikarşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL ve kortizol düzeylerine ekolarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL ve VLDL düzeylerinde de artışgörülmektedir (21,22).

Fetusun özellikle son trimesterde hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile gerekli maddelerin geçişi de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glikoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir (5). Gerek glikozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan hacminin artışı ile beraber glikozun dağılım hacminin de artışı anne glikozunun açlıkta 45-50 mg/dL düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır. Bubelirgin hipoglisemi insülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketozoluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra β -hidroksibütirat ve asetoasetatdüzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsulinemive hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir (5).

İnsülin ve glukagon plasentayı geçemezler. Fetus 9. haftadan itibaren anneden geçen glikoza bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyidoğrudan annenin glikoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi varsa

fetusta dahiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle sontrimesterde ortaya çıkan glikoz intoleransı ve hiperglisemi, makrozomi başta olmak üzere birçok soruna neden olmaktadır (23). GDM’da karbonhidrat metabolizması yönünden iki özellik çok önemlidir. Birincisi, normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son trimesterde en yüksek noktaya ulaşan, tip 2 DM’lu hastalardakine benzer tarzdaki insülin direncidir. İkincisi ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasının artışıdır (Şekil 1). Sonuç olarak gebelikte dolaşan kandaki glikoz düzeyinin değişimi, insülin duyarlılığındaki büyük değişimle kıyaslandığında çok küçüktür. Bunun nedeni normal gebelikteki glikoz düzenlenmesini de açıklayan β hücresinin uyum kabiliyetidir (24,25,26). Plasenta gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır. Diyabetik annelerde ise anne diyabetinin ağırlığı ile paralel olarak fetus karaciğerinde glikojen ve trigliserid toplanması tespit edilmektedir. Bu da ileriki yaşamında çocuğu metabolik bozukluğa iten önemli bir faktördür.

Şekil 1 : Normal ve GDM’u olan kadınlarda insülin duyarlılığı ve salgılanma hızının ilişkisi



2.3.Gebelikte hormonların metabolik etkileri

2.3.1.Plasental hormonlar:

Human plasental laktojen (HPL veya koryonik somatomammotropin): Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen HPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son trimesterde gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda HPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde HPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine HPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile HPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (2).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci trimesterden itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (27). Östrojen de benzer şekilde 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80 - 95' ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri birbirine zıt yöndedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glikoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (28).

Human koryonik gonadotropin (hCG): İlk trimesterde başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve sona doğru daha az bir hızda da olsa artışı sürdürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncülerinden pregnolon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte olup karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (2).

2.3.2.Diğer hormonlar:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık söz konusudur. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratacak bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (29).

Prolaktin ve Büyüme hormonu (GH): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi olan kadınlarda glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasına neden olmuştur (30). GH düzeylerinde gebelik ile ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonun glikoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glikoz intoleransına yol açmaktadır (31). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'nin etkileri baskın iken, HPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak son trimesterde tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır (22).

2.4.Gestasyonel Diyabet

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan DM tüm gebelerin yaklaşık % 5-6'sında görülür. Bunun % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. Bunların da %8'i tip 2 DM ve % 2 'si tip 1 DM' dir.Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM) gebelik öncesi başlamış aşikar diyabettir. Erkengebelik haftasında rutin

kontrollerde açlık hiperglisemisi saptanmasının GDM'dan çok aşikar diyabete bağlı geliştiği düşünülmektedir. ADA 1999'da aşikâr diyabet için açlık glikozunun eşikdeğerini 126 mg/dL olarak belirlemiştir (3). PGDM'da embriyo konsepsiyon anından itibaren annedeki metabolik ortamdan etkilenmekte, annedeki metabolik yakıtların yol açtığı teratojeniz sonucu erken gebelik kayıpları, konjenital malformasyonlar hatta bebeğin ileriki hayatında diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve obezite açısından risk oluşturabilmektedir (22).

Diyabetik gebelerde perinatal sorunların artışında direkt rol oynayan etken annedeki hiperglisemidir. Annedeki artmış glikoz, kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçer ve fetal hiperglisemiye, fetal hiperglisemi de fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi ise fetusta aşırı büyüme ve makrozominin yanı sıra akciğerde tip 2 alveol hücrelerinin sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer olgunlaşmasında gecikme ve respiratuar distres sendromu (RDS) gelişme riskinde artışa neden olur. İlk trimesterde annedeki hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar organ gelişiminde bozukluğa yolaçabilirler (4,32).

2.4.1. Gestasyonel Diyabet ve insülin direnci

GDM'li gebelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir β hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Gebeliğin kendisi çevre dokularda insülin direnci yaratan bir durum olduğundan çevre dokulardaki bu fizyolojik insülin direnci GDM'li gebelerde daha da abartılı gerçekleşmektedir. Bu da zemindeki süregelen insülin direncini arttıran bir etki gösterir. Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son trimesterde dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir. GDM'li kadınlarda insülinin glikoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz daha yüksek seviyede kalır. Bir diğer ifade ile bu kadınlardaki kronik insülin direnci oluşabilir (33). GDM'li kadınlarda obeziteye eğilim vardır. Obeziteye neden olan veya ilişkili olan mekanizmalar GDM'da da insülin direncine neden olurlar. GDM'li kadınlarda yapılmış küçük vaka sayılı bazı çalışmalarda dolaşımda leptin, TNF- α , C reaktif protein düzeylerinde artış, adiponektin düzeylerinde ise azalma gösterilmiştir (34,35,36). Ayrıca daha önce GDM olan kadınlarda karaciğer ve kas dokusunda artmış yağ içeriği olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (33,36). İnsülinin iskelet kasındaki reseptörlerine bağlanması GDM'ta belirgin olarak etkilenmez iken reseptör sonrası aşamalarda (insülin sinyal yolundaki değişimler, GLUT 4 taşıyıcısındaki yerleşim kusurları, azalmış PPAR γ ekspresyonu ve insülin bağımlı glikoz taşınmasında azalma) hem iskelet kası hem de yağ hücrelerinde sorunlar gözlemlenmektedir (37,38). Ancak

insülin hormonunun işlev bozukluğu, GDM için bir neden midir yoksa sonuç mudur halen net değildir.

GDM’de temel sorun artmış insülin direncidir. Gebelikte insülin yanıtı birkaç faktöre bağlıdır. Öncelikle genetik eğilim önemlidir. Bunun dışında obezite, yaş, ırk ve etnik köken de insülin yanıtında rol oynar. Özellikle de dolaşımda diyabete eğilim yaratan hormonların artışı (östrojenler, progesteron, human plasental laktojen, plasental adrenokortikotropik hormon, plasental büyüme hormonu varyantı gibi) dokuların insülin duyarlılığını azaltırlar. Buna karşı pankreas β hücrelerinden dengeleyici olarak insülin salgısının artışı hiperinsülinemiye yol açar ve belirli bir noktadan sonra da pankreas β hücreleri yeterli insülin yanıtını veremez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oluşur. Bunun olası nedeni ise β hücre işlev bozukluğu ya da β hücrelerinin glikoz duyarlılığındaki azalmadır. Artmış glikoz plasental taşınma ile fetusa geçer ve fetal hiperinsülinemiye yol açar bu da makrozomi gelişimine neden olur (21,22).

İnsülin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar, öglisemikhiperglisemikklamp metodu, oral glikoz tolerans testleri (OGTT), intravenöz glikoz tolerans testleri, açlık kan glikoz düzeyi ve açlık insülin düzeyleridir. Altın standart yöntem öglisemik-hiperglisemik klamp metodudur. Bu yöntemde sabit miktarda parenteral İnsülin infüzyonu yapılırken diğer koldan da eşzamanlı glikoz infüzyonu ile glikoz bazal seviyelerde tutulur. İnfüzyon sonrasındaki glikoz kullanımına yol açan insülin miktarı belirlenerek insülin direnci doğrudan hesaplanmış olur. Bu yöntem insülinduyarlılığını fizyolojik durumlarda gösterebilmesine karşın, karmaşık ve pahalı olmasınedeniyle geniş kitlelerde uygulaması güç bir yöntemdir. Bunun için insülinduyarlılığını hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemaraştırmaları devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar klamp metodu ilekarşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç metod tanımlamışlardır. Matsuda ve De FronzoOGTT sırasında glikoz ve insülin düzeylerine göre bir insülin duyarlılık indeksi(ISOOGTT) kavramını ileri sürdüler (39). Katz ve arkadaşları da, açlık insülini ve açlık glikoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir insülin duyarlılık indeksi [(ISQUICKI) – Quantitative insulin check index] tanımladılar (40). Matthews ve arkadaşları ise Değerlendirmede Denge Modeli [(HOMA) – Homeostasis Model ofAssesment] olarak adlandırılan, açlık insülini ve açlık glikoz düzeyi ile bir model geliştirdiler(ISHOMA) (Tablo 1) (41).Bu üç yöntemin de klamlama yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır.

Tablo 1 : İnsülin duyarlılığını belirleme yöntemleri

ISHOMA	= Açlık Plazma insülini (mIU/L) x Açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22,5
ISQUICKI	= 1 / log[Açlık Plazma insülini (mIU/L)] + log[Açlık plazma glukozu (mmol/L)]
ISO GTT	= 10.000 / $\sqrt{\text{Açlık Plazma insülini(mIU/L) x Açlık plazma glukozu (mmol/L) x Ortalama glukoz x Ortalama insülin}}$

2.5.Gebelikte diyabet patofizyolojisi ve oksidatif stres

Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Diyabette artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir(8,9).

GDM hiperglisemi, insülin rezistansı ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Bu biyokimyasal özellikler tip 2 diyabette de vardır. Düşük insülin sensitivitesinin oksidatif stresin nedeni olabileceği ve serbest radikal üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir (10). Yüksek glikoz düzeyleri, oksidatif stresi uyarır ve antioksidan savunma mekanizmalarını baskılar. Bu durum serbest radikal oluşumunu artırır. Tip 2 diyabet ile oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (42,43). GDM’da oksidatif stresin olası etkilerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Plasenta, maternal ve fetal sirkülasyon arasındaki konumuyla fetusu maternal diyabetik ortamın olumsuz etkilerinden korur. Plasental fonksiyon bozukluğu bu olumsuz etkiyi şiddetlendirir (14).

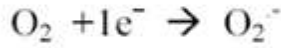
Reaktif oksijen türlerinin (ROS = Reactive Oxygen Species) ölçümü, yüksek reaktiviteleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeni ile zordur. Bu nedenle reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde indirekt belirteçler kullanılır. Oksidatif stresin uyarılması, DNA, protein ve lipidlerin modifikasyonunu içeren hücrel hasara neden olabilir. Lipid peroksidasyonu, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif hasarıdır. Oluşan son ürünler, yeni oksidatif risk yaratabilir. Örneğin F2 izoproston, araşidonik asit peroksidasyonu sonucu oluşur. Bu biyolojik olarak aktif, plasental vazokonstriksiyona neden olan ve platelet fonksiyonunu etkileyen bir moleküldür.

Malondialdehid (MDA) da lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bir üründür (14). ROS ‘nin uyardığı hasarın engellenmesi için plasentada enzim ve antioksidanları içeren

biyokimyasal koruma mekanizmaları mevcuttur. Normal gebelikte gebe olmayankadınlarla kıyaslandığında oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış gösterilmiştir. Bunakarşılık antioksidan korumada da artış vardır (44). Hücre içinde süperoksit ve hidrojen peroksitaracılı hasara karşı ilk savunma, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile olur.

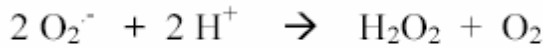
2.5.1.Serbest radikaller

Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Serbest radikaller dış yörüngesinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçalarıdır ve bu yapılarıyla bir açık bağ ya da yarım bağ içeren kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu tanımlama hidrojen atomunu, birçok geçiş metaliyonlarını ve oksijen molekülünü kapsar. Bu eşleşmemiş elektron serbest radikale önemli derecede kimyasal reaktivite kazandırır (45). Oksijen molekülüne dışarıdan bir elektron verildiğinde dış yörüngesinde bir fazla elektroni içeren süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) meydana gelir.

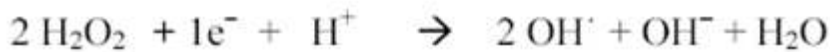


Süperoksit radikalinin serbest radikal olmasının yanı sıra kendinden daha reaktif radikallerin oluşumunda bir başlangıç molekülü olarak da önemi vardır.

Süperoksit radikali sulu ortamda SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturur ki bunun bakterisidal özellikleri vardır.



Hidrojen peroksitin dış yörüngesindeki elektronlar eşleşmiş olduğu için radikal kabul edilmez. Ancak kuvvetli bir oksidandır ve hidroksil radikalini oluşturur.



2.5.2.Hiperglisemi aracılı reaktif oksijen türlerinin üretimi

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, non-enzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (46,47,48). Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz

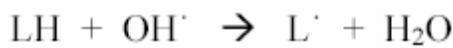
gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında daha düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen β hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan OH radikali ($\text{OH}^\bullet$) dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasındabulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve β hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir (48,49,50).

2.5.3. Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde yürümektedir (45,51). Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder. Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler membran fosfolipidlerinin yapısındabulunan doymamış uzun zincirli yağ asitleri, araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asittir. Lipid peroksidasyonu üç aşamada oluşur (52).

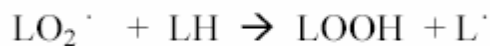
1. Başlangıç

Primer bir serbest radikalın, özellikle $\text{OH}^\bullet$ ve $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'nin doymamış yağ asidinin yan zincirindeki metilen karbonundan bir hidrojen atomu çıkarması ile başlar ve lipid radikalleri ($\text{L}^\bullet$) oluşur. Lipid radikalleri O_2 ile reaksiyona girerek lipid peroksit radikallerini ($\text{LO}_2^\bullet$) oluşturur.



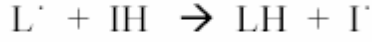
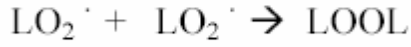
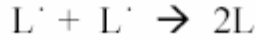
2. İlerleme

$\text{LO}_2^\bullet$ çevredeki bir doymamış yağ asidi molekülünden bir hidrojen atomu alarak başka bir lipid radikali tepkimesi gerçekleşir ve kendisi lipid hidroperokside indirgenir.



3.Sonlanma

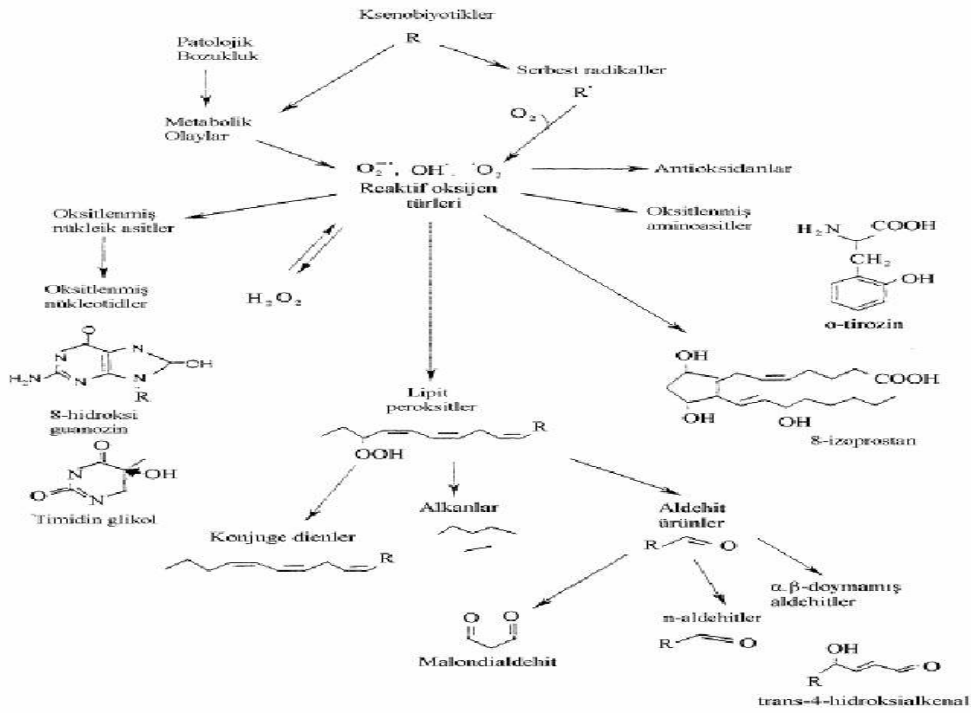
Ya iki L[•]'nin birbiriyle tepkimeye girerek tahrip olması ile ya da L[•]'nin bir antioksidan ile tepkimeye girmesi ile gerçekleşir.



Lipid peroksidasyonu; lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri,alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır(Şekil 2).Lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler,lipid hidroperoksitlerin konjuge dienler ve peroksi radikaller gibi öncüllerin ölçümü velipid hidroperoksitlerin ölçümü, alkanlar ve aldehitler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü, floresan schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir (45,50).

Malondialdehit (MDA) bu yıkım ürünlerinden biridir. MDA biyolojik materyallerde serbest formda ya da doku içerikleriyle kompleks oluşturmuş olarak bulunur. MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olur. MDA aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarakda bilinmektedir.Lipid peroksidasyonunu MDA tayini ile izlemek mümkündür. MDA, üç karbonlu bir dialdehittir. En önemli öncülleri beş üyeli hidroperoksi epidioksitler (endoperoksitler) ve 1,3 dihidroperoksitlerdir.

Şekil 2: Serbest radikal hasarı sonucu MDA'in oluşumu



Dolaşımdaki MDA'in sadece endojen lipid peroksitlerden değil, PGH₂'den Tx sentetaz enzimi etkisi ile TxA₂ oluşumu sırasında da ortaya çıktığı bilinir (53,54).

2.5.4. Antioksidan savunma sistemi

ROS'ne karşı savunma sistemleri, enzimler ve düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları olmak üzere iki grupta toplanır. Savunmada öncelikli etkili olan enzim sistemleridir. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını O₂^{•-} ve H₂O₂ temizleyen özel enzimler oluşturur. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleridir (45,52). Enzimsel savunma dışında düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucularını; lipitte eriyebilir özellikte olanlar ve sitoplazmada bulunanlar olmak üzere iki grupta toplayabiliriz. E vitamini ve β karoten lipitte eriyebilir antioksidan özellikli vitaminlerdir. Glutatyon, ürik asit, bilirubin ve askorbik asit sitoplazmada etkinliğinin gösteren antioksidan maddelerdir (54).

Antioksidanların hücresel yerleşimine göre sınıflandırılması Tablo-2'de görülmektedir

Tablo 2: Antioksidanların hücresel yerleşimine göre sınıflandırılması

Hücre içi antioksidanlar	Membran antioksidanları	Hücre dışı antioksidanlar
SOD(Cu, Zn, Mn) Katalaz (Fe) GSH-Px (Se)	Vitamin E β-karoten Koenzim Q	EC-SOD EC-GSH-Px Albumin Transferrin Laktoferrin Haptogloblin Hemopeksin Seruloplazmin Mukus Glukoz

2.5.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

ROS'lerine karşı organizmadaki ilk enzimsel savunma superoksit dismutazenzimiyle gerçekleşir. SOD, bakır (Cu ⁺²) ve çinko (Zn⁺²) içeren bir enzim olup süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürmektedir .

SOD



Ökaryotik hücrelerde SOD'un üç izoenzimi tanımlanmıştır. Sitoplazmada ve membranlar arası boşlukta bulunan 32.000 molekül ağırlıklı SOD, Cu/Zn kapsar (CuZn SOD) ve iki alt birimden oluşur. Primer olarak mitokondriyal matrikste yerleşim gösteren 80.000 molekül ağırlıklı SOD, Mn içerir (MnSOD). Tetramerik glikoprotein 17 yapısı ile hücre içinde bulunan izoenzimlerinden farklı olan 135.000 molekül ağırlıklı SOD Cu/Zn içerir ve hücre dışı sıvılarda da bulunduğu için hücre dışı SOD (EC-SOD) olarak da adlandırılır. SOD enziminin katalizlediği reaksiyonun son ürünü olan H₂O₂, CuZn SOD izoenzimlerini inaktive ederken; Mn SOD üzerine etkisi yoktur.

Süperoksit radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilirler. SOD enzimi dismutasyon hızını 10 kat artırır. Böylece O₂^{·-} radikalinin başka substratlarla reaksiyonlaşması ve daha toksik etkili OH radikallerinin oluşumu SOD tarafından engellenir. SOD enziminin aerobik hücrelerin tümünde bulunduğu ancak anaerobik hücrelerin çoğunda bulunmadığı bilinmektedir (45,55,56).

2.5.4.2. Katalaz (CAT)

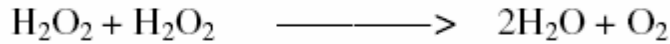
Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan bir hem grubu içeren enzimdir. %20 oranında sitoplazmada ve %80 oranında peroksisomlarda lokalizedir. Katalaz, H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatik reaksiyonla etkisini gösterir.

Katalaz



H₂O₂' in oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik reaksiyonla etkisini gösterir.

Katalaz



Fridovich ve arkadaşları (57) süperoksit radikallerinin katalazı inhibe ettiğini göstermişlerdir.

2.5.4.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Normal koşullarda hücrede bulunan H₂O₂' in detoksifikasyonundan esas olarak glutasyon peroksidaz sorumludur. GSH-Px lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişimini engelleyici özellikte olan bir enzimdir. Selenyuma bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı tipi vardır ve bağımsız olanın sadece lipid hidroperoksitleri, bunakarsılık selenyuma bağımlı olanın, H₂O₂' i ve lipid hidroperoksitleri metabolize ettiğisaptanmıştır (45).

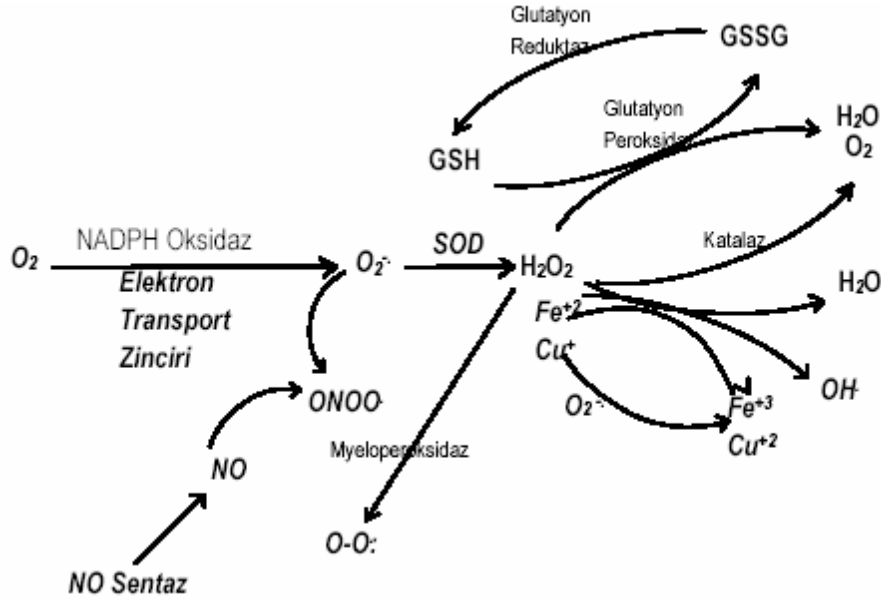
GSH-Px



Bu reaksiyonlarda glutasyon (GSH) hidrojen vericisi olarak görev yapmaktadır. H₂O₂ ve lipid hidroperoksitler indirgenirken, GSH oksitlenmiş (GSSG) şekline dönüşmektedir. Oksitlenmiş glutasyon ise NADPH' a bağımlı glutasyon redüktaz tarafından tekrar GSH' a indirgenmektedir. GSH-Px ve katalaz enzimleri hücrenin farklı bölümlerinde lokalize olmalarından dolayı karaciğerde endojen olarak oluşan H₂O₂ seviyesini düzenlemede birlikte etkinlik gösterirler (45,56). Genel olarak serbest radikallerin enzimatik

detoksifikasyonu Şekil 3’te görülmektedir.

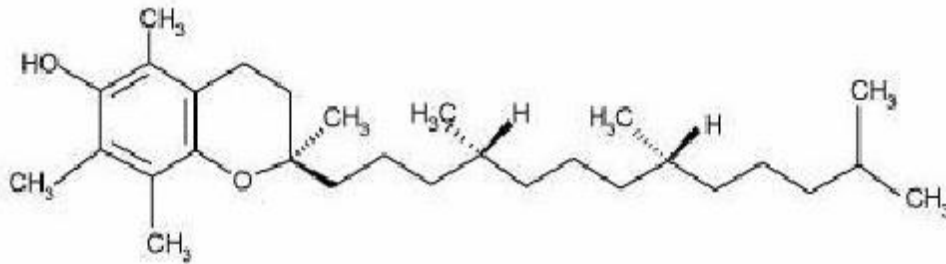
Şekil 3 : Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu



2.5.4.4. E vitamini

E vitamini, insanlar ve hayvanlar için esansiyel olan, lipid ve membranlarda serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını sonlandırarak lipid peroksidasyonunu önleyen biyolojik bir antioksidandır (58,59). Günümüzde doğada E vitamininin sekiz adet formu olduğu; bunların kromon halkadaki metil grubunun sayısı ve bulunduğu yere göre ilk dördü tokoferol (α , β , γ ve δ) diğer dördü de tokotrienoller olmak üzere iki gruba ayrıldıkları belirlenmiş bulunmaktadır (58). Doğada en yaygın ve biyolojik aktivitesi en yüksek E vitamini formu α -tokoferoldür (Şekil 4). Yapısında bulunan aromatik halka (fenol halkası üzerindeki hidroksil grubu) kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu kısımdan kaynaklanır (58,60).

Şekil 4 : Tokoferolün kimyasal yapısı

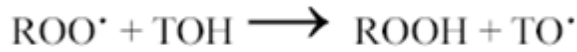


E vitamini, insan ve hayvan vücudunda sentezlenemediği için mutlaka dışarıdan alınmalıdır (58). Lipofilik bir yapıda olduğundan başta yağ dokusu olmak üzere adrenal bezler, testis,

trombositler, kalp ve karaciğer gibi dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. Hücre ve hücre içi organellerin membranları (lizozom, mitokondri, mikrozomlar gibi) E vitamini bakımından zengindirler. Özellikle miyokard membranında en yüksek seviyede bulunur (45,58). Ayrıca E vitamini bitkisel yağlar, tohumlar ve yeşil bitkilerin çoğunda mevcuttur. Bunların arasında en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı, soya yağı, baklagil tohumu ve keten tohumunda yer almaktadır. E vitamini, sentetik olarak trimetilhidroquinon ve izofitol halkalarının birleştirilmesiyle elde edilir (58,59,60).

E vitamininin en önemli fonksiyonu, biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını önleyen zincir kırıcı bir antioksidan olmasıdır (45).

Bir peroksil süpürücüsü olan E vitamini, özellikle membran fosfolipitleri ve lipoproteinlerdeki poliansatüre yağ asitlerini oksidasyondan korumada ilk savunma hattını oluşturur. Bir molekül E vitamini 100 molekül poliansatüre yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir. Peroksil radikali ($ROO^{\bullet}$), poliansatüre yağ asitleri ile olan reaksiyonundan 1000 kat daha hızlı bir şekilde E vitamini ile reaksiyona girer. E vitamini fenolik hidroksil grubundan bir H atomunu, organik peroksil radikaline transfer edince reaksiyon sonunda organik hidroperoksitler ve tokoferoksil radikali ($TO^{\bullet}$) meydana gelir. Tokoferoksil, kroman halkası ve yan zincire sahip olmayan nisbeten stabil ve lipid peroksidasyonunu başlatamayacak kadar reaktivitesi az bir radikaldir (59,60).



Tokoferoksil radikali bundan sonra dört farklı şekilde reaksiyona girebilir:

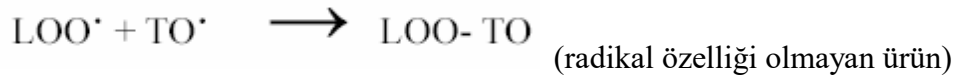
a) Bu oksidasyon ürünü karaciğerde glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır ya da C vitamini, glutatyon (GSH) ve ubiquitin gibi antioksidanlar tarafından tekrar α -tokoferole indirgenir. Bu reaksiyon, bu antioksidan maddelerin konsantrasyonlarına ve indirgenmiş formlarını devam ettiren enzimlere bağlıdır. Bu yolla tokoferol radikali, E vitamini radikal redüktaz enzimi aktivitesiyle doğal E vitamini şekline dönüşebilir.

Vit. E radikal redüktaz



b) Tekrar peroksil radikali ile reaksiyona girerek radikal olmayan ürünlere dönüşür. Böylece iki radikal ortadan kalkmış olur.





c) Okside olarak tokoferil quinona dönüşür.

d) Tokoferoksil radikali, C vitamini veya ubiquitin tarafından redükte edilmezse, bu radikal lipoproteinleri okside edebilir fakat bu reaksiyon fizyolojik şartlar altında pek oluşmaz (58,59,60).

6.Tiyol grubu içeren antioksidan bileşikler

Tiyoller, aerobik yaşam şekillerine dağılmıştır. Biyolojik sistemlerde bulunan tiyoller antioksidan savunma sistemlerinin koordinasyonunda esas rolü oynaması dahil olmak üzere sayısız fonksiyona sahiptir(20). Tiyoller, bunların aktif halleri olan sülfidril kalıntılarının (-SH) varlığıyla tanımlanmış organik sülfür türevleri sınıfıdır. Kimyasal olarak tiyoller merkaptanlardır (R-SH) ve biyolojik merkaptanlar çoğu zaman biyotiyoller olarak adlandırılırlar. Biyotiyoller, büyük molekül ağırlıklı protein tiyolleri ve düşük molekül ağırlıklı serbest tiyoller olarak sınıflandırılabilirler.

Tiyol antioksidanlar çeşitli mekanizmalarda rol oynarlar;

Tiyol / disülfür redoks tamponu bileşeni olarak

Metal kelatlayıcı olarak

Radikal süpürücü olarak

Özel redoks reaksiyonlarında substrat olarak (glutatyon gibi)

Sadece proteinlerdeki disülfat bağlarının özel indirgeyicisi olarak (tiyoredoksin gibi) (21).

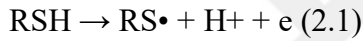
Tiyollerin önemli bir karakteristik özelliği, indirgeme yeteneğine sahip olmalarıdır. Tiyoller indirgen özellikte olup negatif standart indirgeme potansiyeline sahiptir (Tablo 3). Bu yüzden oksidan-tiyol etkileşiminde, oksidan tiyolün indirgeyici gücünün harcanmasıyla daha az toksik ilgili bir türe dönüşür, tiyolün kendisi ise disülfür haline (R-S-S-R) yükseltgenir. Bir tiyol (R-SH), -SH grubundan bir H atomu kaybıyla ve kükürtten bir elektron kaybıyla bir thiyl radikali (R-S•) oluşur. Fizyolojik pH'ta thiyl radikalleri kararsızdır ve disülfür haline dönüşebilir (22)

Tablo 3: Bazı biyolojik redoks çiftlerinin redüksiyon potansiyelleri

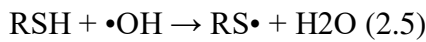
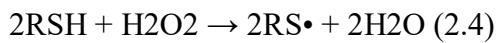
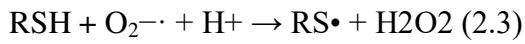
$1/2 O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$	0.816
$Fe^{3+} + 2e^- \rightarrow Fe^{2+}$	0.771
$Sistin + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2 \text{ sistein}$	-0.220
$GSSG + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2 \text{ GSH}$	-0.230
$Lipoik \text{ asit} + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2 \text{ dihidrolipoik asit}$	-0.290

GSSG, yükseltgenmiş glutatyon; GSH, indirgenmiş glutatyon (20)

Biyotiyoller, hücreleri reaktif oksijen türler sebebiyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyan olağanüstü etkili antioksidanlardır. Bu antioksidan reaksiyonlarda tiyolün bir elektron kaybetmesiyle tiyl radikali oluşur (23)



Tiyollerin serbest radikaller ve hidrojen peroksitle reaksiyonu sonucu tiyl radikali oluşur (23).



Kükürt içeren bileşiklerin antioksidan aktiviteleri genel bir eğilim izler. Bileşiğin yapısındaki indirgenmiş form ($-SH$ grubu) ne kadar fazla ise bileşik o kadar güçlü antioksidan etki gösterir (18).

Tiyol bileşikleri, glutatyon peroksidaz reaksiyonunda bir substrat olan GSH gibi özel antioksidan fonksiyonlarına (21,24) sahip olduğu kadar radikal süpürücü (25,26) gibi genel antioksidan özelliklere de sahiptir.

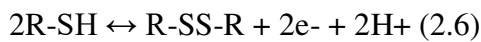
Antioksidan özelliklerinin yanı sıra tiyoller, protein sentezi ve yapısı, sinyal aktarımı, hücre büyümesi ve çoğalması, hücre ölümlerinin düzenlenmesi, ksenobiyotik metabolizma ve bağışıklığın düzenlenmesi gibi fonksiyonlara sahiptir (Şekil 2.1)



Şekil 4: Tiyol redoks mekanizmasının çeşitli hücre fonksiyonlarının düzenlenmesindeki merkezi rolü (27-29).

Canlı dokulardaki tiyol bileşiklerin önemli özelliklerinden bir diğeri de tiyol/disülfür bileşimini düzenleyici görev yapmalarıdır (30,31). Disülfür bağları, çözünebilir proteinlerin yapısal kararlılığının sağlanmasında temeldir. Disülfür bağlarının oluşumu ve kırılması, ortamın redoks potansiyelini tayin eden elektron donör ve akseptörlerin varlığına bağlıdır. Böylece hücre içi veya hücre dışı ortama tiyol ilavesi protein yapı ve fonksiyonunda kuvvetli etkilere neden olabilir.

Tiyol ve disülfür arasındaki denge reaksiyonu (2.6) denkleminde tanımlanmıştır.



Glutasyonun (GSH), yükseltgenmiş formu olan GSSG'ye oranı biyolojik bir sistemde oksidatif stresin etkili bir ölçüsü olmuştur (32). Oksidatif stres koşulları altında belli antioksidanların varlığındaki artış genel olarak yararlıdır. Hücreler oksidatif strese karşı GSH ve tiyoredoksin gibi tiyollerin hücre içindeki düzeylerini artırmak için bir takım

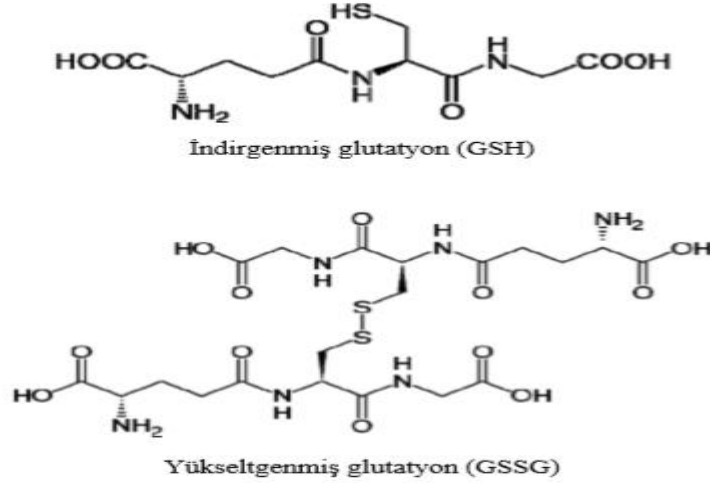
mekanizmalar geliştirmişlerdir. Ekzojen tiyoller insan ve hayvan hücre kültürlerindeki tiyol seviyelerini artırmak için başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. GSH ve diğeri tiyol seviyelerinin artışı, insanların hastalıklardan korunmasında ve hastalıkların tedavisinde oksidatif strese karşı olan toleransı artırmıştır (21).

Tiyol grubu içeren endojen bileşiklerden indirgenmiş glutatyon (GSH), sistein, homosistein, dihidrolipoik asit (DHHA) ve bunların disülfürleri olan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), sistin, homosistin, lipoik asit (LA) önemli antioksidanlardır. N-asetil sistein (NAC), sisteamin, 1,4-ditiyoeritritol (DTE), glutatyon etil ester (GSHEE) ve metiyonin diğeri tiyol grubu antioksidanlarıdır.

2.6.1. Glutatyon

Tiyol grubu içeren endojen antioksidan bileşiklerden en önemlisi glutatyondur. Glutatyon (GSH), tüm memeli hücrelerinde bol miktarda (0.5-10 mM) sentezlenir. Bu sentez 2 basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta, γ -glutamilsistein sentetaz isimli enzim GSH'ın prekürsör amino asitleri olan glutamat ve sisteinden, γ -glutamilsisteinin oluşumunu katalizler. İkinci basamakta ise glutatyon sentetaz, glisin ve γ -glutamil-sisteinden glutatyonu oluşturur.

İndirgenmiş glutatyon, serbest bir sülfidril gurubu içeren bir tripeptiddir. İndirgenmiş durumda hemoglobin ve eritrosit hücre proteinlerinin sistein artıklarını muhafaza eden bir sülfidril tamponu olarak görev yapar. İndirgenmiş glutatyonun (GSH), yükseltgenmiş forma (GSSG) oranı normalde yaklaşık 500/1'dir. İndirgenmiş form, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve organik peroksitlerin sebep olduğu detoksifikasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynar (33).



Şekil 2.2: İndirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyonun kimyasal yapısı

GSH aynı zamanda GSH peroksidazlar (selenyum içeren ve diğerleri) için substrat olabilir. GSH peroksidaz, H_2O_2 'nin indirgenmesini sağlar. GSH, askorbatın yanı sıra birçok hücre sel bileşiğin indirgenmesinden de sorumlu olan bir yapıya sahiptir.

Glutatyon, doğadaki en bol ve her yerde bulunan küçük organik moleküllerden biridir. Neredeyse tüm yaşayan hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bu endojen antioksidanın birçok önemli fonksiyonel rolü olduğu birçok defa incelenmiştir. Kseno biotikler, karsinojenler, serbest radikaller ve lipit peroksitler gibi birçok endojen ve ekzojen maddenin detoksifikasyonunda, intrasellüler indirgenme reaksiyonlarında, kataliz olaylarında, metabolizmada ve aminoasitlerin aktarımında, protein yapılarının ve fonksiyonlarının korunması, protein sentezinin ve yıkımının düzenlenmesi, oksidatif hasara karşı koruma ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kanser, diyabet, alkolik karaciğer hastalığı, katarakt, AIDS ve Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere birçok dejeneratif durumun ve hastalığın nedeni olarak GSH/GSSG dengesinin bozulması gösterilmektedir. Ayrıca GSH'ın serbest radikallerin genotoksik etkilerine karşı koruduğu düşünülmüştür (34).

İndirgenmiş glutatyon (GSH) içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur. Glutatyon peroksidaz (GPx) isimli enzimin kofaktörlüğünü yaparak, hidrojen peroksidi metabolize eder. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; çeşitli stres faktörlerinin, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu hızlandırdığı ve lipit peroksidasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. ROS'un oluşturduğu oksidatif hasar, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres

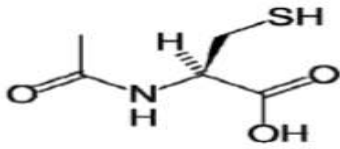
ile GSH düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. ‘*In vivo*’ ve ‘*in vitro*’ koşullarda yapılan deneylerde, endojen GSH’ın çeşitli hasarlarda, mide mukozası bütünlüğünün korunmasında önemli bir bileşik olabileceği görüşü ileri sürülmektedir (33).

Oksidatif stres sonucunda artan ROS oluşumunun hücre hasarlarındaki etkileri bilinmektedir. Bu ürünlerin detoksifikasyonu, glutatyonun indirgenmiş formunun (GSH) yükseltgenmiş formuna (GSSG) dönüşümü ile sağlanmaktadır. Hücre yüksek miktarda oksidana maruz kaldığında, GSSG oluşumu metabolik sınırını aşmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidanlar (ROS veya RNS türleri), membran lipidlerinin ve hücrenin çeşitli fonksiyonel ve yapısal proteinlerinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca GSSG’nin kendisi de, proteinlerin sülfidril gruplarıyla reaksiyona girerek kalıcı zararlı etkiler meydana getirmektedir.

2.6.2. N-Asetil Sistein

Tiyol grubu bileşiklerden olan N-asetil sistein (NAC), doğrudan ve dolaylı olarak antioksidan özellikler gösterir. NAC’nin serbest tiyol grubu, ROS’un elektrofilik gruplarıyla etkileşime girebilecek kapasitededir [35,36]. NAC tiyolünün ROS’la olan bu etkileşimi, son ürün olan NAC disülfürle beraber bir ara ürünün oluşumuna yol açar [37]. Ayrıca NAC, bir GSH ön maddesi olarak dolaylı yoldan antioksidan etki gösterir [35].

N-asetil sistein, ‘*in vivo*’ ve ‘*in vitro*’ koşullarda bir antioksidan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. N-asetil sistein, kuvvetli bir hipokloröz asit süpürücüdür. Aynı zamanda iyi bir hidroksil radikali süpürücüdür. NAC, hidrojen peroksitle ise yavaş bir şekilde reaksiyona girmektedir (36).



Şekil 2.3: N-asetil sisteinin kimyasal yapısı

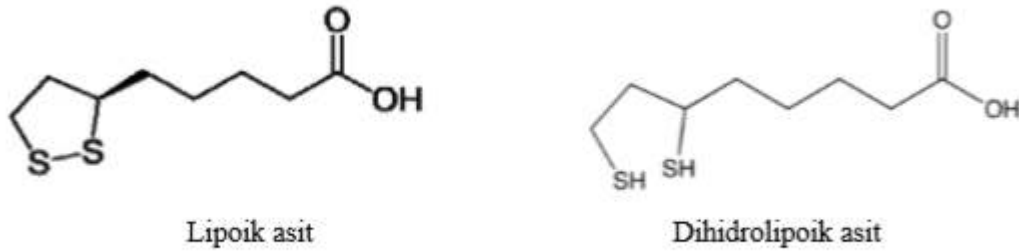
N-asetil sistein (NAC), özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) tedavisinde uzun yıllardan beri yaygın bir şekilde mukolitik ilaç olarak kullanılan tiyol içeren bir bileşiktir (38,4). NAC, son zamanlarda parasetamol zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmıştır (39- 41). Her iki durumda da ilacın bunları etkisizleştirdiği ve tolere ettiği görülmüştür(4, 39-41). NAC’nin mukolitik etkisinin mukus makromolekülleri arasındaki disülfür bağı arasına girerek bu bağı kırdığı sanılmaktadır (42,43). NAC’nin diğer bir etkisi, plazmadaki tiyol bileşiklerinin metabolizmasına bir girişim yapmasıdır. NAC’deki sülfidril

grubunun varlığı, sistein ve diğer endojen sülfidril içeren bileşiklere bağlanma eğilimini açıklar (43).

NAC, homosistein toksisitesine karşı da önemli koruyucu etkilere sahiptir. Homosistein, en toksik metaboliti olan tiyolaktona dönüşebilir. NAC alımı, homosisteinin indirgenmiş halinin plazma düzeylerini azaltır (44).

2.6.3. Dihidrolipoik asit

Lipoik asit (LA) ve indirgenme ürünü olan dihidrolipoik asidin (DHHLA) antioksidan özellikleri son birkaç yıldan beri yaygın bir şekilde incelenmektedir. α -lipoik asit (LA: 1,2-ditiyolan-3-pentanoik asit), prüvat dehidrojenaz ve ketoglutarat dehidrojenaz için koenzim olarak mitokondride bulunan bir disülfür bileşiğidir (45-48). Birçok hayvan ve bitki dokusunda olduğu kadar çoğu prokaryot ve ökaryot mikroorganizmalarda da bulunur [49]. Hücresel lipoik asidin dihidrolipoik aside (DHHLA) indirgenmesinin memeli hücre ve dokularında olduğu belirtilmiştir (50-55).



Şekil 2.4: Lipoik asit ve dihidrolipoik asidin kimyasal yapısı

Yükseltgenmiş hal olan lipoik asit, hidroksil radikali, hipokloröz asit ve singlet oksijen süpürücü olarak rol oynamaktadır. Aynı zamanda geçiş metallerini kelatlayıcı olarak da rol oynamaktadır. (51)

Canlı dokularda lipoik asit lipoamid dehidrojenazla DHHLA'ya indirgenir (51,56-58). Redüksiyon potansiyelinden dolayı DHHLA, E vitamini ve glutatyon gibi endojen antioksidanları rejenere etme yeteneğine sahiptir (56,59,60). Dihidrolipoik asit, GSSG'yi GSH'a indirgeme yeteneğine sahip, oldukça reaktif bir tiyoldür (56). Askorbatı rejenere edebilir. Ayrıca lipoik aside benzer şekilde radikal süpürücü ve metal kelatlayıcı rol oynar. Lipoik asidin GSH'a göre en önemli avantajı, lipoik asidin gıdalardan hızlıca absorbe edilebilmesi ve çoğu hücre tarafından kullanılabilmesidir. Halbuki GSH'ın çoğu doku tarafından kullanılmadan önce parçalanması ve yeniden sentezlenmesi gerekmektedir (57).

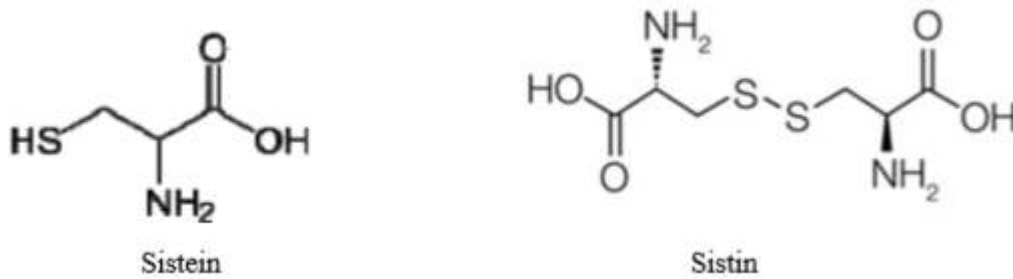
DHLA da hücreler tarafından hızlıca kullanılabilir. Ayrıca DHLA, oksidatif stres koşulları altında GSH'ın sentezine pozitif etki sağlar. Aynı zamanda sistini sistine dönüştürebilmektedir (61).

LA ve DHLA'nın antioksidan aktivitelerinin iyi olduğu bilinir. Sadece doğrudan serbest radikal süpürücü olarak değil, dolaylı olarak diğer hücrel antioksidanların rejenerasyonunda etkilidirler (56). LA, LA'nın lipofilikliğin temelinde hidrofobik fazda ve LA'nın indirgenmiş hali olan DHLA'nın hidrofilikliğin temelinde sulu fazda hareket eden ideal bir antioksidandır. Antioksidan aktivitesinden dolayı, LA'nın oksidatif stres koşulları altında diyabetten AIDS'e kadar pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür (62). Ayrıca farelerde yapılan deneylerde, çeşitli ilaç toksisitelerine karşı güçlü bir antioksidan olduğu görülmüştür (63-65). Biyolojik sistemlerdeki LA ve DHLA'nın tayini, etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

2.6.4. Sistein

Glutasyon gibi tiyol içeren düşük molekül ağırlıklı endojen bileşiklerden olan sistein ve sisteinin disülfürü olan sistin fizyolojik ve patolojik olaylar açısından önemlidir (24). Sistein, hücrelerin toksik türlerden korunmasında önemli rolü olan GSH'ın sentetik bir ön maddesidir (32).

Sülfidril grubu içeren bir aminoasit olan sisteinin dokulardaki miktarı diğer aminoasitlerin miktarından daha azdır. Sisteinin oksijene karşı olan kendine has reaktivliği ve tehlikeli reaktif oksijen türlerinin oluşumuyla birlikte yürüyen sisteinin sistine yükseltgenmesi, dokudaki sistein miktarının düşük olmasının nedenidir. Sistein, hem reaktif oksijen süpürücü hem de reaktif oksijen kaynağı olabilir (66).

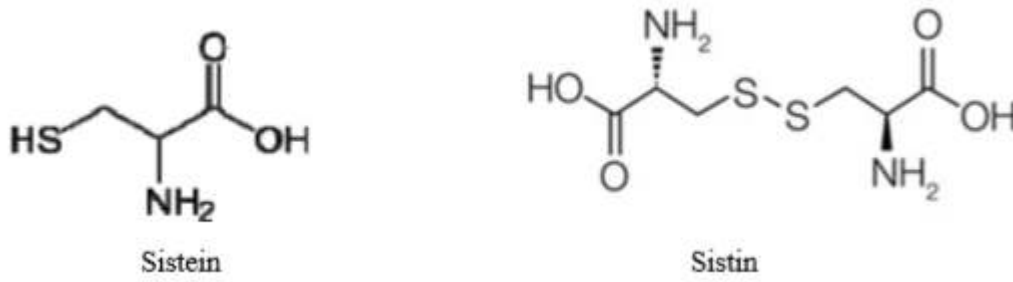


Şekil 2.5: Sistein ve sistinin kimyasal yapısı

2.6.5. Homosistein

Tiyol içeren düşük molekül ağırlıklı endojen bileşiklerden bir diğeri olan

homosistein, temel bir amino asit olan metiyonin metabolizmasında oluşan bir ara üründür (67). Homosisteinin yükseltgenmiş hali homosistindir. Homosistin ve protein bağlı homosistein gibi homosisteinin yükseltgenmiş formlarını içeren toplam plazma homosisteinindeki artış kalp rahatsızlıklarında başlı başına bir risk faktörüdür. Toplam plazma homosisteini düzeyindeki azalma damar tıkanıklığı hastalığının azalmasında tedavi edici bir etki gösterebilir. Homosisteinin kalp rahatsızlıklarına neden olduğu patolojik mekanizma hala bilinmemektedir. Bu nedenle biyolojik örneklerdeki bu tiyol bileşikleri ve bunların disülfürlerinin tayin edilmesi gereklidir (67).



Şekil 2.6: Homosistein ve homosistin kimyasal yapısı

2.6.6. Sisteamin

Sisteamin (2-aminoethanthiol), koenzim A (CoA)'nın bozunmasıyla oluşur (68). Sisteamin memeli hücrelerinde bulunan doğal bir üründür ve farmakolojik olarak yararlı olduğu görülmüştür (69,70). Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu şizofreni hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (71). Ayrıca sisteamin, oksidatif strese karşı korunmada anahtar rol oynayan glutatyon miktarını artırır (72,73).

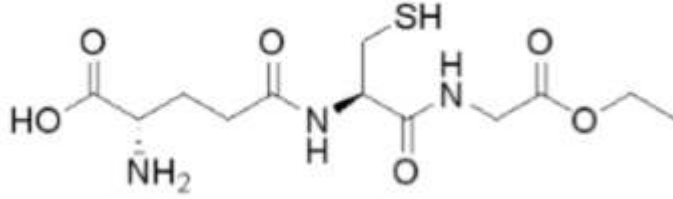
2.6.7.-Ditiyoeritritol

1,4-ditiyoeritritol (DTE) de, tiyol grubu içeren önemli antioksidan bileşiklerden biridir. Genellikle enzim çözeltilerinin hazırlanması sırasında oksidatif hasarı engellemek amacıyla koruyucu antioksidan olarak kullanılmaktadır (74).

2.6.8 Glutatyon Etil Ester

Glutatyon etil ester (GSHEE), glutatyon biyosentezinde bir ön maddedir ve glutatyon düzeyini artırır. Erken evrede diyabetik kataraktın ilerlemesini engeller (75). Katarakt, göz merceğindeki proteinlerin yükseltgenmesiyle oluşur ve GSHEE içeren göz damlası kullanımı göz merceğindeki glutatyon düzeyini artırdığından kataraktın ilerlemesi

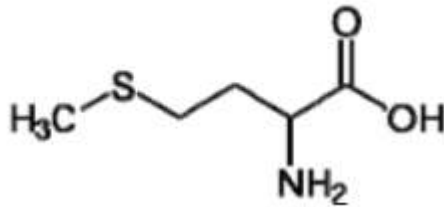
engellenir (76). Glutasyon esterlerinin antioksidan etkileri ‘*in vivo*’ (77,78) ve ‘*in vitro*’ (79) koşullarda olmak üzere birçok çalışmada gösterilmiştir.



şekil 2.9: Glutasyon etil esterin kimyasal yapısı

2.6.9 Metiyonin

Serbest tiyol grubu değil, fakat Me-S- grubu içeren antioksidan bileşiklerden bir diğeri de metiyonindir (18). Kükürt içeren bir amino asit olan metiyonin vücudumuzda sentezlenemez. Bu nedenle besin yoluyla vücuda alınmak zorundadır (19).



şekil 2.10: Metiyoninin kimyasal yapısı

2.7. Gestasyonel diyabette risk faktörleri, tarama ve tanı

Makrozomik fetüs doğurma öyküsü, daha önceki gebeliğinde GDM tanısı almış olmak,hamilelik ncesi VKİ yüksek anneler,birinci dereceden akrabalarında diyabet bulunan gebeler,amnion mayi anomalisi olan,gebelikte hızlı kilo artışı gestasyonel diyabet için risk faktörleridir.Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerin ancak yarısında bu risk faktörlerinden biri bulunmaktadır. Bu nedenle hiç bir şikayeti olmasa dahi tüm gebeler 24-28. gebelik haftalarında GDM için tarama testine tabi tutulurlar(24,79,80).

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. 1990yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programıerevesinde, 24-28. haftalar arasındaki tüm gebelere, 1 saatlik 50 g glikoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Bu testte 50 g glikoz günü herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın a olması gerekmez. 50 g glikoz verildikten 1 saat sonra glikoz düzeyi tayini için kan rneği alınır.50 g glikoz yükleme testinde eşik değer konusunda tam bir fikir

birliğıne varılamamıştır. Eşik değeri 140 mg/dL kabul edildiğinde olguların %10-15'inde 3 saatlik oral glikoz tolerans testine (OGTT) ihtiyaç doğmaktadır. 140 mg/dL eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık 1/5'inin tanısı gözden kaçmaktadır (81). American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) plazmada kan glikozu eşik değeri olarak 140 mg/dL'yi önermektedirler(1,82).

O'Sullivan'ın orjinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dL'dir. Bu değerin sensitivitesi % 79, spesifitesi % 87 olarak bildirilmiştir (83). 1989 yılında yapılan bir çalışmada, hegzokinaz metodu ile venöz plazma glikoz eşik değeri 130 mg/dL alınmıştır. GDM tanısı konmuş olan hastaların % 10'unun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dL arasında olduğu görülmüştür (10,77). Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dL eşik değerinin sensitivitesi %100'ü bulmaktadır (83).

Biz çalışmamızda glikoz oksidaz metodu ile çalışılan 140 mg/dL eşik değerini esas aldık. 1970 yılına kadar glikoz seviyesi venöz tam kanda çalışılmıştır. 1970'li yılların sonunda laboratuvarlar kan glikoz seviyesini plazma veya serumda ölçmeye başlamışlardır. Plazma serum glikoz değeri tam kan glikoz değerinden ortalama % 14 daha yüksektir. 50 g OGTT'nin günümüzde en çok kabul gören venöz plazma/serum da eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

50 g OGTT < 140 mg/dL ise normaldir.

50 g OGTT; 140-200 mg/dL arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır.

50 g OGTT $\geq$ 200 mg/dL ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Ayrıca açlık kan glikozu $\geq$ 140 mg/dL ise yine diyabet düşünülür ve ileri tetkik gerektirir(82).

100 gr OGTT uygulamasında şunlara dikkat edilmelidir (84,85):

1- Test sabah yapılmalıdır.

2- En az sekiz, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.

3- En az üç gün kesintisiz diyet (günde minimum 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır.

Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, testte insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4- Test süresince hasta oturur durumda olmalı, mobilize edilmemelidir.

5- Testte 2 veya daha fazla eşik değerde sapma mevcut ise gebe GDM tanısı ile takibe alınmalıdır.

100 gr OGTT sonrasında, Tablo 4'deki kan glikozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değeri yüksekliği varsa GDM tanısı konur (86,87).

Tablo 4 : 100 gr ve 75 gr OGTT eşik değerleri

Zaman	Tam kan* O'Sullivan -Mahan	Venöz kan** (Plazma/Serum) Somogyi-Nelson	Venöz kan *** (Plazma/Serum) (Glukoz oksidaz / Hekzokinaz) Carpenter & Coustan
Açlık	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1.saat	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2.saat	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3.saat	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl

* Orjinal O'Sullivan ve Mahan değerleri (86)

** National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;18:1039-42

*** Carpenter ve Coustan'ın önerdiği düzeltilmiş değerler (87).

Biz çalışmamızı Carpenter ve Coustan'ın önerdiği değerleri esas alarak yaptık.

Tanı kriterleri

GDM'un kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır (Tablo 5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2 saatlik 75 g OGTT önermekte ve Carpenter ve Coustan'ın eşik değerlerini uygun görmektedir (88). Ayrıca venöz ya da kapiller kandan yapılan ölçümleri kabul etmektedir.

ACOG eşik değerler konusunda ise hem Carpenter ve Coustan'ın hem de NDDG'un eşik değerlerinin kullanılabileceğini bildirmektedir. Owen ve arkadaşlarının Birleşik Devletlerdeki fiili uygulamaya dair yaptıkları araştırmalarında %77 oranında NDDG'un eşik değerlerinin kullanıldığını göstermiştir (24).

Tablo 5: Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterleri

zaman	NDDG 100 g OGTT	ADA 100 g/75 g OGTT	WHO 75 g OGTT	EASD 75 g OGTT	CDA 75 g OGTT	NZSSD 75 g OGTT
Açlık	105 mg/dL	95 mg/dL	126 mg/dL	108 mg/dL	95 mg/dL	99 mg/dL
1.Saat	190 mg/dL	180 mg/dL			180 mg/dL	
2.Saat	165 mg/dL	155 mg/dL	140 mg/dL	162 mg/dL	160 mg/dL	162 mg/dL
3.Saat	145 mg/dL	140 mg/dL				

NDDG: National Diabetes Data Group (17)

ADA: American Diabetes Association (1)

WHO: World Health Organisation (88).

EASD: European Association for the Study of Diabetes (89)

NZSSD: New Zealand Society for the Study of Diabetes

CDA: Canadian Diabetes Association (90)

3.MATERYAL METOD

Çalışma Şubat 2018 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebeler ile yapılmıştır. Çalışma için Etik Kurul Onayı alınmıştır (Onaynumarası:2018/1323) Hastalar çalışma hakkında başlangıçta ve her safhada bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre gerçekleştirilmiştir.

Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde ayaktan takip edilen gebelere, 2003 ADA önerileri (1) doğrultusunda 24-28. hafta aralıklarında GDM taraması amacıyla 50 g oral glikoz verilmesini takiben 1. saat kan glikoz düzeyi ölçümü yapıldı, 140mg/dL (7,8 mmol/L)'yi aşan gebelerden yine Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği tarafından kesin tanı amacıyla 100 gr OGTT istendi. Gebelere 100 gr OGTT uygulandıktan sonra ADA'nın 2003'de önerdiği gibi, Carpenter ve Coustan'ın tanı kriterleri olan, serumda açlık glikozunun 95 mg/dL (5,3 mmo/L), birinci saatte 180 mg/dL (10 mmol/L), ikinci saatte 155 mg/dL (8,6 mmol/L), üçüncü saatte 140mg/dL (7,8 mmol/L) verileri dikkate alınarak, eşik değeri aşan herhangi iki değer varlığında gebeye GDM tanısı konuldu bu hastalar gebelikleri boyunca gebe polikliniğinde takip edildi.

Gebelik öncesi Pre GDM hastaları gebelik öncesi diyabet tanısı alan ve herhangi bir vasküler komplikasyonu olmayan, insülin kullanan ve yatış gerektirmeyen kan şekeri takipleri açlık kan şekeri <98 mg/dL, tokluk 1.saat kan şekeri <140mg/dL hastalar çalışmaya dahil edildi.

50 GR OGTT sonucu <140 mg/dl olan sağlıklı gebeler kontrol grubu olarak değerlendirildi. Gebelik haftası son adet tarihine göre belirlendi ve daha büyük olan fetuslarda ise gebelik haftası 11-13 haftalardaki baş popo uzunluğu (CRL) ile konfirme edildi.2 ölçüm arasındaki uyumsuzluk durumunda, ilk trimester ultrason sonuçları ile gebelik yaşı teyid edildi. Tüm hastalar doğuma kadar takip edildi ve sezaryen ile doğum yapan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların antropometrik ölçümleri alındı, gebelik öncesi kiloları kaydedildi ve gebelik boyunca da aldıkları kiloları takip edilerek not edildi. Çalışma sırasında kanşeker regülasyonu bozulan tip 2 ve gestasyonel diyabetli gebeler ile hastaneye yatmayı gerektirecek sorunu olan gebeler çalışmadan çıkarıldı.

Neonatal adverse sonuçlar; Makrozomi (>4000gr), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, solunum sıkıntısı (yenidoğanın geçici takipnesi ,Respiratuar distress sendromu)

metabolik bozukluklar(hipoglisemi, hiperglisemi, hipoklasemi, vb) hiperinsülinemik yenidoğan, preterm doğum, polihidramnios, oligohidramnios, düşük doğum ağırlığı (<2500gr), 1. ve 5dk Apgar skorlarında düşüklük olarak belirlendi.

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Çoğul gebeler, tanısı konmuş endokrinopatisi olanlar, troid disfonksiyonu, böbrek ve karaciğer hastaları, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, HELLP), prematür ve uzamış (>18saat) membran rüptürü varlığı veya klinik koryoamnionit, intrauterin gelişme kısıtlılığı (FGR), maternal kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, bilinen maternal veya fetal enfeksiyon, mekonyumlu doğum, asfiksi (5. dakika APGAR skoru <7, son adet tarihinin bilinmediği durumlarda ilk trimester ultrasonografiye ait veri olmayanlar, kronik hipertansiyon, 18 yaş altı gebeler ile insülin salgılanmasına veya duyarlılığına etki edebilecek ilaç kullanan gebeler çalışma grubu dışında bırakıldı.

Hastalardan örnek alınması ve saklanması

Doğum sırasında yenidoğanların umbilikal arterlerinden alınan kan 5000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek elde edilen serumlar eppendorf tüplerine konularak -80 derece C’de donduruldu. Materyaller daha sonra uygun saklama koşulları sağlanarak Tıp Fakültesi Merkez Araştırmaları laboratuvarına transfer edildi.

Laboratuvar ölçümleri

1.Thioredoxin Redüktaz düzeylerinin ölçümü

TRXR (Thioredoxin Redüktaz) düzeyleri ölçümü ELISA yöntemiyle ticari kit (YLA1675HU Elisa kit YLBiont) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı.

A. Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (96 ng/mL) dilüe edilerek 48 ng/mL-3 ng/mL konsantrasyon aralığında standart hazırlandı. Bunun için:

96 ng/mL	Standart No.6	120 µL Stok Standart + 120 µl standart dilüent
48 ng/mL	Standart No.5	120 µL Standart No.6+ 120 µl standart dilüent
24 ng/mL	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µl standart diluent
12 ng/mL	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µl standart diluent
6 ng/mL	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µl standart diluent
3 ng/mL	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µl standart dilüent

B. Ölçüm için kitin içinden çıkan antikor bağlı özel plate kullanıldı. Bunun için:

- 1) Platelerdeki kuyucuklara her bir standarttan 50 µl, her bir örnekten 40 µL konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi.
- 2) Sadece örnek bulunan kuyucuklara 10 µl TRXR antikor eklendi.
- 3) Örneklerin ve standartların üzerine 50 µl Streptavidin-HRP eklendi.
- 4) Plate içindekilerin karışması için hafifçe karıştırıcıda karıştırıldı.
- 5) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 1 saat inkübe edildi.
- 6) 1 saat sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile 5 defa yıkama yapıldı.
- 7) Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyon A sonra 50 µL substrat solüsyon B eklenip karanlıkta 37°C' de 10 dakika inkübe edildi.
- 8) İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince 50 µl durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm' de ölçüldü.

2.Peroksiredoksin-6 düzeylerinin ölçümü

PRDX6 (Peroksiredoksin-6) düzeyleri ölçümü ELISA yöntemiyle ticari kit (YLA0358HU Elisa kit YLBiont) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı.

A. Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (160 ng/mL) dilüe edilerek 80 ng/mL-5 ng/mL konsantrasyon aralığında standart hazırlandı. Bunun için:

160 ng/mL Standart No.6	120 µL Stok Standart + 120 µL standart dilüent
80 ng/mL Standart No.5	120 µL Standart No.6+ 120 µl standart dilüent
40 ng/mL Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µl standart diluent
20 ng/mL Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µl standart diluent
10 ng/mL Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µl standart diluent
5 ng/ml Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µl standart dilüent

B. Ölçüm için kitin içinden çıkan antikor bağlı özel plate kullanıldı. Bunun için:

- 1) Platelerdeki kuyucuklara her bir standarttan 50 µL, her bir örnekten 40 µL konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi.
- 2) Sadece örnek bulunan kuyucuklara 10 µl PRDX6 antikor eklendi.
- 3) Örneklerin ve standartların üzerine 50 µl Streptavidin-HRP eklendi.
- 4) Plate içindekilerin karışması için hafifçe karıştırıcıda karıştırıldı.
- 5) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 1 saat inkübe edildi.

- 6) 1 saat sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile 5 defa yıkama yapıldı.
- 7) Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyon A sonra 50 µL substrat solüsyon B eklenip karanlıkta 37°C' de 10 dakika inkübe edildi.
- 8) İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince 50 µl durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbanı 450 nm' de ölçüldü.

3.Tiyol disülfid Düzeyleri Ölçümü

Tiyol/disülfid hemostazı spektrofotometrik metotla disülfid zincirinin serbest fonksiyonel tiyol gruplarına kadar redükte edilmesiyle tanımlanır (Erel ve ark,2014). Dinamik disulfid miktarı total tiyol ve nativ tiyolun farkının yarısıyla ölçülmüştür. Nativ tiyol ve total tiyol ölçüldükten sonra disulfid seviyesi, disulfid/total tiyol oranı, disulfid/total nativ oranı, nativ tiyol/ total tiyol oranı hesaplanmıştır. Ölçümler spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Ve sonuçlar µmol/l ile gösterilmiştir.

Test için hazırlanan çözeltiler aşağıdadır:

Reaktif 1 (Total Tiyol için): 10 mM sodium brohidrat çözeltisi hazırlanır (378 mg sodium borohidrat 1 litre methanol/su karışımında çözülür)

Reaktif 2 (Nativ tiyol için): 10 mM sodium klorür çözeltisi hazırlanır (585 mg sodium klorür 1 litre methanol/su karışımında çözülür)

Reaktif 3 6.715 mM formaldehid ve 10.0 mM EDTA hazırlanırken 100 mM, pH: 8.2 Tris tampon içerisinde çözülür.

Reaktif 4 10 mM DTNB methanol içerisinde çözünür.

Total tiyol ve serbest tiyol ölçümü için 10 µl Reaktif 1 (serbest tiyol ölçümü için 10 µl Reaktif 2 kullanılır) ile 10 µl numune karıştırılır. Karışım üzerine 110 uL Reaktif 3 ve 10 uL Reaktif 4 ilave edilerek 415 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda ilk absorbanı (A1) okunur. Ondakika sonra aynı dalga boyunda ikinci absorbanı okunur. A2-A1 absorbanı farkı elde edilerek ölçüm tamamlanır. Total ve serbest tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyol-2-nitrobenzoik asidin (TNB) molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L (-1)(cm-1) kullanılır. Disülfid düzeyi, total disülfid-serbestdisülfid/2formülünden hesaplanır. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak verilmiştir.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında venormal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında, Oneway ANOVA testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde, Post-Hoc Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Power Analizi: Çalışmanın power analizi, Ateş ve arkadaşlarının tiyol/disulfit hemostazına dair yaptığı çalışmadaki iki grup arasında olan miktarlara bakılarak hesaplanmıştır. Her grup için %95 güvenli aralık, %80 güç ve çalışma grubunun kontrol grubundan birine olan oranına bakarak, her gruptan talep edilen hasta sayısı 17 olarak belirlendi. (103)

5.BULGULAR

Çalışmamız 19'u (%23.2) Pre GDM, 29'u (%35.4) GDM ve 34'ü (%41.5) kontrol grubu olmak üzere toplam 82 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 44 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 31.15 ± 6.42 yıldır. Olguların demografik özellikleri tablo 6 da izlenmektedir. Buna göre; Yaş, VKI, gebelikte alınankilo, gebelik haftaları, bebek kiloları, gravida sayısı ve parite sayısı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

AKŞ ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte iken, GDM grubunun 50 gr OGTT ortalaması Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). GDM grubunun 100 gr OGTT 1 saat ortalaması 144.92 ± 31.4 , ikinci saat ortalaması 145.54 ± 11.92 , üçünü saat ortalaması 134.23 ± 12.89 saptanmıştır.

Gruplara göre perinatal advers sonuç görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Pre GDM ve GDM gruplarının perinatal advers sonuç görülme oranları kontrol grubuna göre daha yüksektir. Pre GDM ve GDM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 6.Olguların Demografik Özellikleri

		<i>Tüm Hasta</i>	Pre GDM	GDM	Kontrol	p
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		31.15±6.42	32.42±6.08	32.52±4.56	29.24±6.59	¹ 0.060
VKI(kg/m²)		31.84±5.79	33.21±6.45	32.33±5.11	30.66±5.91	¹ 0.266
Kilo Alımı(kg)		6.16±5.12	5.10±5.23	6.14±3.76	6.76±6.02	¹ 0.533
Gebelik Haftası		37.32±2.23	36.89±2.54	37.62±2.02	37.29±2.25	¹ 0.549
Bebek Kilo (kg)		3134.9±654.2	3260.5±749.2	3203.34±588.5	3006.4±648.3	¹ 0.316
AKŞ (mg/dl)		91.49±14.41	92.79±17.61	93.17±15.94	89.32±10.79	¹ 0.523
50 gr OGTT		150.0±29.67	-	171.41±27.73	131.73±15.97	² 0.001**
100 gr OGTT	1s	-	-	144.92±31.4	-	-
	2s	-	-	145.54±11.92	-	-
	3s	-	-	134.23±12.89	-	-
		n; (%)	n; (%)	n; (%)	n; (%)	
Gravida	1	15; (18.3)	2; (10.5)	6; (20.7)	7; (20.6)	³ 0.483
	2	25; (30.5)	8; (42.1)	6; (20.7)	11; (32.4)	
	3	17; (20.7)	2; (10.5)	6; (20.7)	9; (26.5)	
	4	10; (12.2)	3; (15.8)	3; (10.3)	4; (11.8)	
	≥5	15; (18.3)	4; (21.1)	8; (27.6)	3; (8.8)	

Parite	0	12; (14.6)	2; (10.5)	3; (13.8)	6; (17.6)	³ 0.920
	1	36; (43.9)	10; (52.6)	12; (41.4)	14; (41.2)	
	2	19; (23.2)	4; (21.1)	6; (20.7)	9; (26.5)	
	≥3	15; (18.3)	3; (15.8)	7; (24.1)	5; (14.7)	
Perinatal	Yok	19; (23.2)	2; (10.5)	2; (6.9)	15; (44.1)	³ 0.001**
Adverse Sonuç	Var	63; (76.8)	17; (89.5)	27; (93.1)	19; (55.9)	

¹Oneway ANOVA test

²Student t test

³Ki-Kare test

**p<0.01

VKI: Beden Kitle İndeksi AFI: Amniotik Sıvı İndeksi AKŞ: Açlık Kan Şekeri, OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

Gruplara göre biokimyasal markerler sonuçları tablo 7 de görülmektedir. Buna göre; Pre GDM grubunun PRDX 6 ortalaması kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmışken (p<0.01), GDM ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemektedir (p>0.05). Pre GDM ile GDM grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Pre GDM grubunun tioredoksin redüktaz (TRXR) ortalaması GDM grubundan (p<0.05) ve kontrol grubundan (p<0.01) anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. GDM grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p<0.05).

Kontrol grubunun Total Tiyol ortalaması Pre GDM grubundan ve GDM grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p<0.01). Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Kontrol grubunun Nativ Tiyol ortalaması Pre GDM grubundan ve GDM grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p<0.01). Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Pre GDM grubunun ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olup (p<0.01), GDM grubunun da ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek (p<0.01) saptanmıştır. Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Gruplara göre Disulfit/Nativ Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p<0.01). Pre GDM grubunun ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olup, GDM grubunun da ortalaması Kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (p<0.01). Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre Disulfit/Total Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p<0.01). Pre GDM grubunun ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olup, GDM grubunun da ortalaması Kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (p<0.01). Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre Native Tiyol/Total Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

TABLO 7; Gruplara göre biyokimyasal markirler

	¹ Pre GDM	² GDM	³ Kontrol	p	Post-Hoc
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD		
PRDX6	16.27±12.05	11.28±5.88	8.96±3.63	0.006**	p(1,2)= NS p(1,3)<0.01 p(2,3)= NS
TRXR	61.11±11.01	50.04±14.24	38.06±16.44	0.001**	p(1,2)<0.05 p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Total Tiyyol	246.78±14.64	251.04±17.91	294.26±16.99	0.001**	p(1,2)=NS p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Native Tiyyol	218.21±9.38	222.75±9.90	258.73±16.88	0.001**	p(1,2)=NS p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Disulfit	22.16±7.71	17.71±6.28	10.73±6.60	0.001**	p(1,2)=NS p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Disulfit/Nativ Tiyyol	0.11±0.03	0.08±0.03	0.04±0.03	0.001**	p(1,2)<NS p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Disulfit/Total Tiyyol	0.09±0.03	0.07±0.02	0.03±0.022	0.001**	p(1,2)<NS p(1,3)<0.01 p(2,3)<0.01
Nativ Tiyyol/Total Tiyyol	0.088±0.06	0.89±0.05	0.88±0.05	0.803	-
<i>Oneway ANOVA test</i>	<i>*p<0.05</i>	<i>**p<0.01</i>			

Olgularda klinik parametreler ile serum PRDX,TRXR,Disulfit/Nativ Tiyyol, Disulfid/Total Tiyyol, Native Tiyyol/ Total Tiyyol değerleri arasındaki ilişki tablo 8’de özetlenmiştir. Buna göre; TRXR ile OGTT 100 gr 3. saat ölçümleri arasında ters yönde olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100 gr 3.saat düzeyi azalırken TRXR düzeyi artmaktadır.

Yaş, kilo alımı, VKİ, doğum haftası, AFI, AKş, HbA1c, OGTT 50gr, OGTT 100 gr 1.saat, 2.saat ve bebek kilosunun TRXR düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0.05$).

PRDX 6 ile VKİ lmleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). VKİ düzeyi azalırken PRDX 6 düzeyi artmaktadır.

PRDX 6 ile doğum haftası arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğum haftası azalırken PRDX 6 düzeyi artmaktadır.

PRDX 6 ile OGTT 50 gr ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 50 gr düzeyi artarken PRDX 6 düzeyi azalmaktadır.

PRDX 6 ile OGTT 100 gr 2. Saat ölçümleri arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100 gr 2.saat düzeyi artarken PRDX 6 düzeyi de artmaktadır.

Yaş, kilo alımı, AFI, AKŞ, HbA1c, OGTT 100 gr 1.saat, 3.saat ve bebek kilosunun PRDX 6 düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0.05$). Disulfit/Native Tiyol oranı ile doğum haftası arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğum haftası düştükçe Disulfit/Nativ Tiyol oranı artmaktadır. Disulfit/Native Tiyol oranı ile OGTT 100gr 2.saat düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100gr 2.saat düzeyi artarken Disulfit/Nativ Tiyol oranı azalmaktadır. Yaş, kilo alımı, VKI, AFI, AKŞ, HbA1c, OGTT 50gr, OGTT 100 gr 1.saat, 3.saat ve bebek kilosunun Disulfit/Nativ Tiyol oranı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Disulfit/Total Tiyol oranı ile doğum haftası arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğum haftası düştükçe Disulfit/Total Tiyol oranı artmaktadır.

Disulfit/Total Tiyol oranı ile OGTT 100gr 2.saat düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100gr 2.saat düzeyi artarken Disulfit/Total Tiyol oranı azalmaktadır.

Yaş, kilo alımı, VKI, AFI, AKŞ, HbA1c, OGTT 50gr, OGTT 100 gr 1.saat, 3.saat ve bebek kilosunun Disulfit/Total Tiyol oranı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile doğum haftası arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğum haftası düştükçe Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı artmaktadır. Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile HbA1c arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). HbA1c düzeyi düştükçe Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı artmaktadır. Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile OGTT 100gr 2.saat düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100gr 2.saat düzeyi artarken Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı azalmaktadır. Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile bebek kilosu arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Bebek kilosu düştükçe Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı artmaktadır.

Yaş, kilo alımı, VKI, AFI, AKŞ, OGTT 50gr, OGTT 100 gr 1.saat ve 3.saat düzeyinin Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki

bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 8: Klinik parametreler ile biyokimyasal değerler arasında ilişki

	TRXR	PRDX6	Disulfit/ Nativ Tiyo	Disulfit/ Total Tiyo	Nativ Tiyo/ Total Tiyo
Yaş (yıl)	-0.060	0.237	0.076	0.060	-0.117
Gebelik boyunca kilo alımı (kg)	-0.134	0.053	-0.090	-0.114	-0.117
VKİ (kg/m²)	0.160	-0.241*	0.029	0.049	0.077
Doğum Haftası	0.024	-0.296*	-0.247*	-0.320*	-0.256*
AFİ (mm)	0.145	-0.149	-0.097	-0.127	-0.080
AKŞ(mg/dl)	-0.051	0.025	-0.238	-0.239	0.061
HbA1c	0.200	0.048	0.196	0.156	-0.215*
OGTT 50 gr (mg/dl)	-0.149	-0.310*	-0.217	-0.221	0.063
OGTT 100gr 1saat	-0.192	-0.184	0.184	0.118	-0.216
OGTT 100 gr 2saat	0.026	0.497*	-0.343*	-0.510*	-0.670*
OGTT 100 gr 3saat	-0.550*	-0.251	0.226	0.207	-0.140
Bebek Kilosu (kg)	0.082	-0.115	-0.118	-0.205	-0.319*

Pearson Correlation Coefficient * $p<0.05$ VKİ: *Beden Kitle İndeksi* AFİ: *Amniotik Sıvı İndeksi* AKŞ:

Açlık Kan Şekeri, OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

6.TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir metabolik hastalıktır.(1,2)

Serbest radikaller, protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre bileşenleri ile etkileşerek hücrelerde önemli yapı ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (9,10).

Yapılan birçok çalışmada prediyabetik hastalarda oksidatif stres seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (13,94,95,96). Oksidatif streste serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidansavunma mekanizmaları arasındaki denge bozulmaktadır. DM’da da düşük insülin duyarlılığı ve yüksek glikoz düzeylerinin oksidatif stresi tetiklediği düşüncesi mevcuttur. GDM’da bu mekanizmayı irdeleyen çalışmalar sınırlıdır (11,14,15,16).Pre GDM ve GDM’li hastalarda yenidoğan kordon kanında tiyol/disulfit hemostazı,PRDX ve TRXR düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda oksidatif stresin artmasına bağlı olarak Pre GDM ve GDM grubunda Kontrol Grubuna göre PRDX6,TRXR ve disulfit değerlerinde artış gözlenirken,antioksidatif sistemin zayıflamasına bağlı olarak nativ tiyol değerleri ile diyabetli hastalarda kontrol gruba göre azalma görülmüştür.

Prediyabetik hastalarda tiyol/disülfid hemostazına dair sayılı çalışmalar mevcuttur.Bu çalışmalarda intrasellüler tiyol seviyelerini gösteren GSH ve okside GSH(GSSH) düzeylerine bakılmıştır. İntrasellüler tiyol olarak GSH’nın azalması oksidatif strese karşı koruyuculuğu azaltmaktadır (104,105).

Peroksiredoksin-6 (PRDX6) hücrel hemostaz sisteminde anahtar faktördür aynı zamanda da PRDX6 enflamatuar proseslerde önemli rol oynamaktadır(106).

Bizim yaptığımız çalışmada,gruplara göre PRDX 6 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Pre GDM grubunun PRDX 6 ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmışken ($p<0.01$), GDM ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0.05$). Pre GDM ile GDM grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Eter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da diyabetik hastalarda PRDX6 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(107)

Shi H ve arkadaşları yaptıkları çalışmada,topikal olarak kullanılan PRDX6’nın korneada ultraviyole ışıklardan dolayı oluşan enflamasyonu ve neovaskularizasyonu azalttığını gözlemlemiştir (108).

Abbasi ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada da PRDX düzeyleri diyabetik

hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0.0001$) (109).

Bizim çalışmamızda aynı zamanda PRDX düzeyleri ile VKI,doğum haftası,50 gr OGTT düzeyleri arasında negatif korelasyon,100 gr OGTT'nin 2. saati arasında ise pozitif yönde korelasyon izlenmiştir.

Tiroxiredoksin sistemi içine dahil olan NADPH,tioeredoksin reduktaz(TrxR) ve tioeredoksin oksidatif strese karşı ditiyol/disulfit sisteminin anahtar enzimidir.Tioeredoksin reduktaz aynı zamanda DNA ve protein onarımında rol oynamaktadır.Tiyol bağlı antioksidan sistemine bağlı olarak bu enzim birçok bakterinin oksidatif stres altında hayatını idame ettirmesinde rol oynamaktadır(110).

Xinghua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda endotelial hücrelerde oksidatif strese karşı mitokondri ve hücre bağımlı moleküllere bakmışlardır.Bu çalışmada hücrenin antioksidan enzimlerce oksidasyona karşı rol almasında thioeredoksin reduktaz enziminin önemi vurgulanmıştır(111).

Bizim çalışmamızda Pre GDM grubunun TRXR ortalaması GDM grubundan ($p<0.05$) ve kontrol grubundan ($p<0.01$) anlamlı şekilde yüksek saptandı.TRXR ile OGTT 100 gr 3. Saat ölçümleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). OGTT 100 gr 3.saat düzeyi azalırken TRXR düzeyleri ise artmaktadır.

Tiyol Disulfit hemostazı sinyal iletimi ve detoksifikasyon için önemlidir.Hemostaz parameterlerine nativ ve total tiyol dahildir;disulfit ve disulfit/nativ tiyol,nativ tiyol/total tiyol ve disulfit/total tiyol oranları dahildir.Bu parametreler koroner arter hastalığı,izole koroner arter ektazisi,diyabet,respiratuvar hastalıklar,Alzheimer ve preklampside araştırılmıştır.(112)

Özler ve arkadaşlarının 74 GDM'li gebe üzerinde yaptığı prospektif vaka kontrol çalışmasında GDM'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azalmış nativ tiyol ve total tiyol değerleri görülmüştür.Özler ve arkadaşlarının bu çalışmasında GDM'li hastalar insülin kullanan ve diyetle regule olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.Diyetle regule GDM ve insülin kullanan GDM grupları arasında 50 gr OGTT sonucu,advers gebelik sonuçları ve tiyol/disulfit hemostaz parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. İlâveten, nativ tiyol/total tiyol oranı kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış idi($p<0.001$)(113).

Ateş İve ark.larının yaptığı 250 prediyabetik hasta üzerindeki çalışmada tiyol/disülfid hemostazı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada eşde edilen sonuca göre,tiyol/disülfid hemostazından nativ tiyol ($p <0.001$),total tiyol seviyeleri ($p <0.001$) ve

aynı zamanda nativ tiyol/total tiyol oranı ($p=0.005$) kontrol gruba göre az olarak ölçülmüştür(103).

Bizim çalışmamızda Pre GDM grubunda ve GDM grubunda nativ tiyol ve total ortalamaları kontrol grubuna kıyasla düşük izlenmiş ($p<0.01$), fakat Pre GDM ve GDM arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Özler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada disulfit/nativ tiyol ve disulfit/total tiyol seviyeleri GDM ve obez kadınlarda anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$). Bu çalışmada artmış disülfid miktarları ve azalmış nativ tiyol/total tiyol oranı önemli ölçüde perinatal sonuçlarla alakalı görülmüştür(113).

Ateş ve arkadaşlarının çalışmasında total disülfid seviyeleri, disülfid/native tiyol oranı ve disülfid/total tiyol oranı prediyabetik grupta kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Buna ilave olarak total tiyol seviyeleri ve yaş arasında negatif korelasyon belirlenmiştir(103).

Bizim çalışmamızda Pre GDM ve GDM grubunun Disulfit, Disulfit/Nativ Tiyol, Disulfit/Total Tiyol ortalaması kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olup ($p<0.01$) Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ateş ve arkadaşlarının çalışmasında native tiyol/total tiyol oranı ile HbA1c seviyesi arasında negatif korelasyon görülmüştür. Disülfid seviyeleri, disülfid/nativ tiyol oranı, disülfid/total tiyol oranları ve yaş, bazal OGTT, 2. saat OGTT değeri ve HbA1C seviyeleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür(103).

Zhang ve ark. larının aynı çalışmada diyabetik hastalarda HbA1c ve oksidatif stres molekülleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(114).

Yuvacı ve arkadaşları tiyol disulfit hemostazına preeklampitik gebelerde bakmışlardır. Bu çalışmada da nativ tiyol, total tiyol ve disulfit seviyeleri preeklampitik hastalarda kontrol gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$)(105).

Korkmaz ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmada nativ tiyol ve total tiyol oranı preeklampitik gebelerde istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0.001$)(115).

Bizim çalışmamızda da Native Tiyol/Total Tiyol oranı ile bebek kilosu, 100 gr 2. saat OGTT, HbA1c, doğum haftası arasında istatistiksel anlamlı negatif korele ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı zamanda yaş, kilo alımı, VKI, AFI, AKŞ, OGTT 50gr, OGTT 100 gr 1. saat ve 3. saat düzeyinin Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).



7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik annelerden doğan bebekler oksidatif strese daha çok maruz kalmaktadırlar. İyi kontrol altında tutulan pre GDM hastalarının her ne kadar oksidatif stres maruziyeti daha yüksek olsada neonatal adverse sonuç ile karşılaşma oranları GDM ile farklı olmayabilir. Klinik parametreler değerlendirilirken OGTT 2.saat değerinin oksidatif yolaklar ile ilişkisi değerlendirildiğinde glikoz intolerans mekanizmasındaki yol gösterici rolü ileri çalışmalara ışık tutmalıdır.



Pregestasyonel ve gestasyonel diyabette, fetal kordon kanında
dinamik tiol-disülfide, tioredoksin reduktaz ve peroksiredoksin-6
değerlerinin fetal ve maternal sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi

ÖZET

AMAÇ: Pregestasyonel diyabet (Pre GDM) ve gestasyonel diyabetli (GDM) hastalarda yenidoğan kordon kanında dinamik tiyol/disulfit hemostazı, peroksiredoksin-6 ve tioredoksin reduktaz değerleri ile maternalvefetal advers sonuçlar ile klinik parametrelerin ilişkisini gözlemlemeyi amaçladık.

MATERYAL METOD: Prospektif vaka kontrol çalışmamıza 19 Pre GDM; 29 GDM ve 34 kontrol grubu olmak üzere 82 gebe dahil edilmiştir. Hasta popülasyonu kliniğimizde poliklinikten ayaktan takip edilen kan şekeri regülasyonunda bozulma olmayan pregdm ve GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerden oluşmuştur. Kliniğimizde takipli olan ve sezeryan ile doğumu gerçekleşen gebelerden doğum sırasında yenidoğan kordon kanı tiyol/disulfit hemostazı, peroksiredoksin-6 (PRDX-6) ve tioredoksin redüktaz (TRDX) seviyeleri, otomatize metotla çalışılmıştır. Maternal ve neonatal advers sonuçlar ile maternal klinik parametrelerin ilişkisi değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Pre GDM grubunun PRDX-6 ortalaması kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmışken ($p < 0.01$), GDM ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Pre GDM ile GDM grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Pre GDM grubunun tioredoksin redüktaz (TRXR) ortalaması, GDM grubundan ($p < 0.05$) ve kontrol grubundan ($p < 0.01$) anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Disulfit/Total Tiyol ve Disulfit/Nativ Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Pre GDM grubunun ortalaması Kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olup ($p < 0.01$), GDM grubunun da ortalaması Kontrol grubundan yüksek ($p < 0.01$) saptanmıştır. Pre GDM ve GDM grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Disulfit/Nativ Tiyol ve Disulfit/Total Tiyol oranları ile OGTT 100gr 2.saat düzeyleri ve doğum haftası arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$)

Nativ Tiyol/ Total Tiyol oranı ile HbA1c, OGTT 100gr 2.saat düzeyleri ve bebek kilosu

arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$)

Pre GDM ve GDM gruplarının perinatal adverse sonuç görülme oranları kontrol grubuna göre daha yüksektir. Pre GDM ve GDM grupları arasına istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

SONUÇ: Diyabetik annelerden doğan bebekler oksidatif strese daha çok maruz kalmaktadırlar. İyi kontrol altında tutulan Pre GDM hastalarının her ne kadar oksidatif stres maruziyeti daha yüksek olsa da neonatal adverse sonuç ile karşılaşma oranları GDM ile farklı olmayabilir. Klinik parametreler değerlendirilirken OGTT 2.saat değerinin oksidatif yolaklar ile ilişkisi değerlendirildiğinde, glikoz intolerans mekanizmasındaki yol gösterici rolü ileri çalışmalara ışık tutmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diyabet, tiyol/disulfit hemostazı, Tioredoksin reduktaz, Peroksiredoksin-6,adverse perinatal sonuç

İletişim Adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: +90 531 826 59 49

E-posta: doctorismayilova@gmail.com

Evaluation of the relationship of fetal thiol-disulfide, thioredoxin reductase and peroxyredoxin-6 values with fetal and maternal outcomes in fetal cord blood in pregestational and gestational diabetes

ABSTRACT (SUMMARY)

OBJECTIVE: We aimed to investigate the correlation between dynamic thiol/disulfide hemostasis, peroxyredoxin-6 and thioredoxin reductase values and maternal, fetal adverse outcomes and clinical parameters in cord blood of neonates of patients with pregestational and gestational diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS: A total 82 pregnant women (19-Pre GDM, 29 GDM and 34 control) were enrolled in this prospective case control study. Women who were followed up in the outpatient clinic without any deterioration in blood sugar regulation were included in the study. Dynamic thiol/disulfide hemostasis, peroxyredoxin-6 (PRDX-6) and thioredoxin reductase (TRDX) values in cord blood were examined with automated method. Maternal and neonatal adverse outcomes and their relationship with maternal clinical parameters were evaluated.

RESULTS: Peroxyredoxin-6 (PRDX 6) amounts of the Pre GDM group was significantly higher than the control group ($p < 0.01$), but no significant difference was observed between GDM and the control group ($p > 0.05$). There was no significant difference between Pre GDM and GDM groups ($p > 0.05$).

The thioredoxin reductase (TRXR) amounts of the Pre GDM group was significantly higher than the GDM group ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.01$).

There was a statistically significant difference between Disulfide / Total Thiol and Disulfide / Native Thiol average ($p < 0.01$). The mean of the Pre GDM group was significantly higher than the control group ($p < 0.01$) and the mean of the GDM group was higher than the control group ($p < 0.01$). There was no significant difference between Pre GDM and GDM groups ($p > 0.05$).

There was a statistically significant relationship between Disulfide / Native Thiol and Disulfide / Total Thiol ratios and OGTT 100gr 2nd hour levels and delivery week ($p < 0.05$).

Pre GDM and GDM groups have higher perinatal adverse outcome rates than the control group. There was no statistically significant difference between Pre GDM and GDM groups ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Infants born from diabetic mothers are more exposed to oxidative stress. Although high levels of exposure to oxidative stress are higher with Pre GDM patients, neonatal adverse outcomes may not be different in GDM too. When evaluating the clinical parameters, the relationship between OGTT 2.hr value and oxidative pathways should be considered as the guiding role of glucose intolerance mechanism

Key words: Gestational diabetes, Thiol/Disulfite Hemostasis , Thioredoxin Reductase, Peroxyredoxin 6, adverse perinatal outcome

Contact Address: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: +90 531 826 59 49

E-posta: doctorismayilova@gmail.com

KAYNAKLAR

- 1- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care January 2003.(suppl 1):26
- 2- Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
- 3- Engलगau MM: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 1997;20:785-791,
- 4- Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R eds. Maternal Fetal Medicine: Principles and Practise. Philadelphia:WB Saunders, 1999:964-995.
- 5- Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. Intermediary metabolism in pregnancy. Diabetes Care 40 suppl 1991.
- 6- Nilgün A,Aylin S,Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres.Turkish Journal of Biochemistry 2006;31(2);51-56
- 7- Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005;3 30-39
- 8 -Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. Nutr Rev 1997; 55:44-52
- 9 - Kamath U, Rao G, Raghothama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. Acta Pediatr. 1998;87:676-679
- 10- Kharb S. Lipid peroksidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. Gynecol Obstet Invest. 2000;50 (2):113-641
- 11- Oussama G,Jean-Marc A,Kadiri A.Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia.Translational Resarch. September 2007 164-171
- 12- A. Biri, A. Onan, E. Devrim. Oxidant Status in Maternal and Cord Plasma and Placental Tissue in Gestational Diabetes. Placenta (2006), 27, 327-332
- 13- M.M. Kesavulu. B. Kameswara. R. Giri. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. Diabetes Research and Clinical Practice 53 (2001) 33-39
- 14- Coughlan MT, Vervart PP, Permezel M. Altered placental oxidative stres status in gestational diabetes mellitus. Placenta. 2004;25:78-84

- 15- Melinda T, Coughlan M, Harry M. Repression of oxidant induced nuclear faktor-kB activity mediates placental cytokine responses in gestational diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89(7):3585-3594
- 16- Martha L, Michael P. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89(11): 5627-5633
- 17- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-42
- 18- American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1-167.
- 19- Moore TR. Diabetes in pregnancy. *Maternal and fetal medicine; Principles and Practice*. Creasy RK., Resnik R., Jay D. Iams. Saunders. 5th edition: 2004:1023-57
- 20- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
- 21- Sheffield JS. Maternal diabetes mellitus and infants malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100 ,925-930.
- 22- Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2003;20:506-507.
- 23- Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991 (40 suppl). 2:39-43
- 24- ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:331-339.
- 25- Garovic V. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1071-1076.
- 26- Hiilesma V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1534-1539.
- 27- Brody A, Veland K, Kase N. *Endocrine disorders in pregnancy*. Appleton and Lange, 1989; 247-272.
- 28- Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.
- 29- Spellacy WN. *Carbohydrate metabolism in pregnancy*. Fuchs F, Klopper A. (Eds): *Endocrinology in pregnancy*. 3rd Ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161-175.

- 30- Metzger BE, Unger RG, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. *Metabolism* 1977; 26:151-156
- 31- Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.
- 32- Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-4.
- 33- Tiikkainen M. vd. On liver fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes. Res.* 2002; 10:859–867.
- 34- Winkler, G. vd. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002;56:93–99. 43.
- 35- Retnakaran R. vd. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:3507–3512. 44.
- 36- Retnakaran R. vd. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:799–800.
- 37- Damm P. vd. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82:251–259.
- 38- Friedman J.E. vd. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.* 1999; 48:1807–1814.
- 39- Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-70
- 40- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402–2410, 2000
- 41- Matthews DR. Insulin model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985
- 42- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991;40:405-12
- 43- West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000;17:171-80

- 44- Cederberg J, Basu S, Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001;44:766-74.
- 45- Sinclair A.J. Barnett A. H. Lunec J.L. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.*, 1990;43:334-344.
- 46- Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P. 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. 1994
- 47- Altan N, Ongun CÖ, Elmalı E, Kılıç N, Yavuz Ö., Sancak B. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione and Glutathione peroxidase activity in Alloxan Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *General Pharmacology* 25(5), 8 , 875-87. 1994
- 48 - Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochemical Pharmacology* 1993. 45(3), 5 , 539-542
- 49- Hasan K, Namık D. Gebelikte ve postpartum erken dönemde serbest radikal oluşumu ve antioksidan enzim düzeyleri. *SDÜ Tıp Fakültesi dergisi*.1996 3(4) 67-70
- 50- Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N. An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *General Pharmacology*. 1988 30(3), 399-401.
- 51- Dalle-Donne I, Giustarini D. A protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;34:367-70
- 52- Gutteridge J.M.C. Lipid peroksidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Biochem*, 1995;41:12, 1819-27.
- 53- Cederberg J, Basu S, Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001;44:766-74.
- 54- Oussama G, Jean-Marc A, Kadiri A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Resarch*. September 2007 164-171
- 55- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612–628, 2004.
- 56- Bingöl S, Aydın S. Free radicals. *Medical Journal of Ankara Hospital*. 1993;28:2, Supp.1.
- 57- Fridovich I, Kono Y. Isolation and characterization of the pseudocatalase of *Lactobacillus plantarum*. 1983 *The Journal of Biological Chemistry*. Vol.258 No:10.6015-6019
- 58-. Lubin BJ, Machlin L. (1982). Vitamin E, biochemical, hematological, and clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*; V.393.

- 59- Combs GF, Jr Ph D. (1998). The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Second Edition Academic Pres.
- 60- Üstündağ B, Çay M, Özercan İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. (1996).Streptozotosinle deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda Vitamin E'nin kan glikoz düzeyi ve nefropatik komplikasyonlar üzerindeki etkisi. Fırat Tıp Dergisi 1:2.73-78.
- 61- Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 1013-22.
- 62-. Douglas D. Inflammatory cytokines tied to risk of type 2 diabetes. 2003;52:812-817.
- 63- Mannier V. Nonenzymatic glycosylation of proteins, complications of diabetes mellitus, aging and kidney failure. Press Med 1993;22(30):1413.
- 64- Yenicesu M,Yılmaz M,Caglar K.Adiponectin level is reduced and inversely correlated with the degree of proteinuria in type 2 diabetic patients Clin Nephrol. Jul;64(1):12–9 2005.
- 65- J. Vendrell, M. Broch, J. M. Fernandez-Real et al. Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a case-control study, 2005;Diabet. Med. 22, 387–392.
- 66- John C. Pickup, Gary D. Chusney, Stephen M. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2. Diabetes. J.C. Pickup et al. / Life Sciences 67 (2000) 291-300.
- 67- Bristow MR. Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. Circulation, 1998; 97: 1340-1341
- 68- T. Hirano. The biology of interleukin-6. Chem Immunol, 1992; 51, 153-80.
- 69- Herbert T, Alexander RM. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Tilg and Moschan Mol Med April 2008 14(3-4) 222-231
- 70- JM Ategbo, O Grissa, A Yessoufou. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism April 2008 91(10): 4137-4143
- 71- Hajer GR, Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Euro Heart J. 2008 Dec;29(24):2959-71. Epub 2008 Sep 5.
- 72- Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. Acta Physiol (Oxf). 2008 Jan;192(1):37-48.
- 73- Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4569-74. Epub 2007 Oct 2

- 74- . Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. (2007) Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56:1010–3.
- 75- Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. (2005) Interleukin- 6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 146:3417–27.
- 76- Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. (2004) Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 287:E182–7.
- 77- Guolian Li, Eugene J. Barrett, Matthew O. Barrett. Tumor Necrosis Factor-Induces Insulin Resistance in Endothelial Cells via a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Dependent Pathway. *Endocrinology* 2007 148(7):3356–3363
- 78- Sun Z, Andersson R. NF-kB activation and inhibition: A Review. *Shock*. 2002;18(2):99-106.
- 79- American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1-167.
- 80- Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degree of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003;102:850-6.
- 81- 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
- 82- American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC, 1994
- 83- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
- 84- Homko JC: To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. *Clinics in perinatology* 2001;28(2):407-417
- 85- Cengiz L. Gebelik ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları; *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji* 2001;589-613
- 86- O’Sullivan JB, Mahan CM: Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care*, 1980 ;3: 482-5
- 87- Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:B5-8
- 88- World Health Organization. Definition Diagnosis and Classification of Diabetes

- Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
- 89- 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: S43–S53.
- 90- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27 : S99–S105.
- 91- Buege, J.A. and Aust, S.D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol*, 52, 302-310.
- 92- Robert G. Martinek. Method for the Determination of Vitamin E (Total Tocopherols) in Serum. *Clinical Chemistry*. Vol. 10, No. 12, 1964
- 93- Catherina K, Diana K, Shadi C. Recurrence of Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, May 2007.30:5
- 94- M.M. Kesavulu, R. Giri, B Kameswera. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 2000, 26, 387-392
- 95- Vadde Ramakrishma. Rama Jailkhani. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* (2008) 45:41–46
- 96- Jorge L. Ble-Castillo. Elizabeth Carmona-Diaz. Effect of α-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59 (2005) 290–295
- 97- Biri A, Onan A, Devrim E. Oxidant Status in Maternal and Cord Plasma and Placental Tissue in Gestational Diabetes. *Placenta* (2006), 27, 327-332
- 98- Feroza N. Ahmed, Farzana N. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2006 New York Academy of Sciences 1084: 481–489
- 99- Fangfang S, Wenbo JIA. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clinical Science* (2007) 112, 599–606
- 100- Ryoji N, Fujiwara Y, Katsumi M, and Masaki O. Investigation of pathways of advanced glycation end-products accumulation in macrophages. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 462 – 467
- 101- Goldin A, Joshua A. Beckman, MD; Ann Marie S. Advanced glycation end products

- sparkling the development of diabetic vascular injury. Journal of the American Heart Associations. Circulation 2006;114;597-605
- 102- Changyong L, Cijiang H, Weijing C. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. PNAS .August 10.2004 vol. 101 ,no. 32 . 11767–11772
- 103- Ates I, Kaplan M, Inan B, Alısık M, Erel O, Yilmaz N, Guler S. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients
- 104-Jankovic A, Korac A, Srdic-Galic B, Buzadzic B, Otasevic V, Stancic A, et al. Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues–relationships to obesity and metabolic risk. Metabolism 2014;63:661–671
- 105- Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia Hilal Uslu Yuvacı vd.
- 106- Francesca Pacifici vd. Peroxiredoxin 6, a Novel Player in the Pathogenesis of Diabetes
- 107- Peroxiredoxin isoforms are associated with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus E. El Eter and A.A. Al-Masri
- 108- Shi H, Yu HJ, Wang HY, et al. Topical administration of peroxiredoxin-6 on the cornea suppresses inflammation and neovascularization induced by ultraviolet radiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012
- 109- Circulating peroxiredoxin 4 and type 2 diabetes risk: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease
Ali Abbasi, Eva Corpeleijn, Ron T. Gansevoort, Rijk O. B. Gans, Joachim Struck, Janin Schulte, Hans L. Hillege, Pim van der Harst, Ronald P. Stolk, Gerjan Navis, and Stephan J.
- 110- The thioredoxin antioxidant system (Lu J, Holmgren A)
- 111- Impaired Redox Signaling and Antioxidant Gene Expression in Endothelial Cells in Diabetes: A Role for Mitochondria and the Nuclear Factor-E2-Related Factor 2-Kelch-Like ECH-Associated Protein 1 Defense Pathway Xinghua Cheng, Richard C.M. Siow, and Giovanni E. Mann
- 112- Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers
Bahri Elmas, Mehmet Karacan, Pınar Dervişoğlu, Mustafa Kösecik, Şükriye Pınar İşgüven, and Ceylan Bal
- 113- Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24–28 weeks of pregnancy in gestational diabetes
Sibel Ozler, Efser Oztas, Ali Turhan Caglar, Dilek Uygur, Merve Ergin, Ozcan Erel & Nuri

Danisman

114- Zhang H, Zhao D, Shen J, et al. Evaluation of oral glucose tolerance test, b-cell function and adverse obstetric outcomes. Biomed Rep 2013;1:807–11.

115-Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, Cetin O, Korkmaz H, Surer H, Erel O.



EKLER 1: Soru Formu**AD/S:****DOSYA:****TEL:**

YAŞ		AFİ:	
GRAVİDA/PARİTE		AST	
DOĞUM KİLOSU		ALT	
DOĞUM ÖNCESİ KİLO		WBC	
BOY/KİLO		AKŞ	
DOĞUM HAFTASI		HGA1C	
DOĞUM ŞEKLİ			
YENİDOĞAN BİLGİLERİ		SKB	
DOĞUM KİLOSU		DKB	
APGAR 1./5.DK		50GR OGTT	
YDYB KALMA SÜRESİ		100 GR OGTT	
RDS			
KONJENİTAL ANOMALİ		1.H	
		2.H	
KARDİOMYOPATİ		3.H	
NETABOLİK BOZUK(HİPOG/HİPOKALSEMİ)		ANNENİN EK HASTALIKLARI:	
HİPERBİLİRUBİNEMİ			
DÜŞÜK DEMİR DÜZEYİ			
PNOMONİ			
ROP/IVH/NEK/			
SEPSİS			