

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SELENOPROTEİN P (SEPP1) POLİMORFİZMİ VE  
GESTASYONEL DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ayşe YÜCEL**

**Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Birsen AYDEMİR**

**KASIM-2018**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ




SELENOPROTEİN P (SEPP1) POLİMORFİZMİ VE GESTASYONEL DİYABET  
ARASINDAKİ İLİŞKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşe YÜCEL

Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik

“Bu tez 08/11/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Doç. Dr. Birsen Aydemir	Basarılı	
Doç. Dr. F. Belkıs Aneme	Basarılı	
Dr. Öğr. Üyesi Cüdet Nacar	Basarılı	

## **BEYAN**

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16214662/050.01.04/66 sayılı ve 17/03/2015 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

..../..../2018

**Ayşe YÜCEL**

## ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Birsen AYDEMİR'e, tez çalışmalarımın yapılması ve yazılması aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fatma Behice CİNEMRE'ye ve Sayın Prof. Dr. Hakan CİNEMRE'ye, hastalarımızın temin edilmesi ve tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Abdullah TÜTEN ve ekibine, deneysel çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Sevgin DEĞİRMENCİOĞLU'na, ayrıca hayatımın her döneminde beni sevgi ve hoşgörü ile yüreklendiren, maddi, manevi desteklerini eksik etmeyen ailemin tüm fertlerine minnetle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMA VE SİMGELER</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. GESTASYONEL DİYABETUS MELLİTUS (GDM).....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Prevalans .....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. GDM'nin Tanı Kriterleri .....	5
2.1.5. GDM'nin Fizyopatolojisi .....	8
2.1.5.1. Normal bir hamileliğin fizyolojisi .....	8
2.1.5.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması .....	9
2.1.5.3. Gebelikte İnsülin ve İnsülin Direnci .....	9
2.2. GEBELİKTE DİABET OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEM11	
2.2.1. Selenyum .....	13
2.2.1.1. Diyet Kaynakları.....	13
2.2.2. Selenoproteinler .....	14
2.2.2.1. Glutatyon Peroksidaz (GPx) .....	14
2.2.2.2. İyodotronin Deiyodinaz .....	14
2.2.2.3. Selenoprotein P (SEPP) .....	16
2.3. SELENOPROTEİN P VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ.....	16
2.3.1. Selenoprotein P ve Glikoz Metabolizması .....	17
2.3.2. Selenoprotein P Gen Polimorfizmi .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>25</b>

<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>28</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>31</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>40</b>

## KISALTMA VE SİMGELER

<b>ACOG</b>	: The American Congress of Obstetrician sand Gynecologists (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Akademisi)
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EASD</b>	: European Association for the Study of Diabetes (Avrupa Diyabet Çalışma Birliği)
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>HPL</b>	: Human Placental Lactogen (İnsan plasental laktojen hormonu)
<b>IADPSG</b>	: The International Association of the Diabete sand Pregnancy Study Groups (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği)
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
<b>IRS</b>	: İnsülin reseptör substrat
<b>HAPO</b>	: Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome (Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu)
<b>GLUT</b>	: Glikoz taşıyıcıları
<b>SEPP</b>	: Selenoprotein P
<b>SePP1</b>	: Selenoprotein P1
<b>ASPCR</b>	: Allel-özgü Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>HOMA IR</b>	: İnsülin direnci testi
<b>AMPK</b>	: Adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>SOD</b>	: Superoksit dismutaz
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Oksidatif denge .....	11
Şekil 2: İnsülin geri beslemesi .....	18
Şekil 3: rs3877899 5q31. Kromozomunda bulunan SEPP1'in kodlandığı bölge ....	19



## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b>	Gestasyonel diyabete bağlı gelişebilen komplikasyonlar.....	3
<b>Tablo 2:</b>	Gestasyonel diyabette risk faktörleri.....	5
<b>Tablo 3:</b>	GDM Tanı Kriterleri .....	7
<b>Tablo 4:</b>	Ana antioksidanların sınıflandırılması .....	12
<b>Tablo 5:</b>	Selenoproteinlerin fonksiyonları .....	15
<b>Tablo 6:</b>	SEPP1 (rs3877899) genetik PCR karışımı(son hacim 25 µl) .....	23
<b>Tablo 7:</b>	SEPP1 geninin elektroforezi sonrası oluşan bantlar .....	23
<b>Tablo 8:</b>	Çalışma gruplarına ait karakteristik özelliklerin ortalama ve standart sapma değerleri .....	25
<b>Tablo 9:</b>	Gruplara ait açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c ortalama ve standart sapma değerleri .....	26
<b>Tablo 10:</b>	Gruplara ait HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit ortalama ve standart sapma değerleri .....	26
<b>Tablo 11:</b>	GDM hasta grubu ile sağlıklı gebe kontrol grubunda Sel PP1 (rs3877899) gen polimorfizminde genotipN ve allel frekans dağılımları .....	27

## ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) genetik ve çevresel faktörlere bağlı kompleks bir hastalıktır. Selenoprotein P (SEPP) DM'nin etiyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar SEPP'nin glikoz metabolizmasının ve yeni bir hepatokin olarak insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç, Selenoprotein P1'in (SEPP1) yaygın varyasyonlarının Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) riskini değiştirip değiştirmediğini saptamaktır. Buna bağlı olarak aynı coğrafik bölgeden 72 GDM'li gebe ve 64 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. SEPP1 geninin polimorfizmini (rs3877899) belirlemek üzere allel-özgü Polimeraz Zincir Reaksiyonu (ASPCR) analizi kullanıldı. Gestasyonel diyabetik gebe grubunda açlık glikozu, insülini, İnsülin direnci testi (HOMA IR testi), Hemoglobin A1c (HbA1c), total kolesterol düzeyleri ve fetal ağırlık sağlıklı gebe kadın gruba göre daha yüksek bulundu. AA, GA ve GG genotiplerinin frekansları, GDM'li gebelerde sırasıyla % 28, % 43 ve % 29, sağlıklı gebelerde % 24, % 50 ve % 26 olarak saptandı. Bulgularımız, SEPP1 genotiplerinin ve alellerinin dağılımının, GDM'si olan ve olmayan kişiler arasında anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur ( $p > 0.05$ ). SEPP, glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde anahtar rol oynamasına rağmen, SEPP1 polimorfizmi popülasyonumuz da GDM oluşumunu değiştirmemiştir. GDM etiyopatogenezinde farklı mekanizmalar yer alabilir. Bununla birlikte, daha geniş popülasyonlarda yapılan daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. SEPP1 (rs3877899) polimorfizminin ise Türk kadınlarında gestasyonel diyabet gelişiminde rolü bulunmadığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel diyabetes mellitus, selenyum, selenoprotein P gen, polimorfizm, antioksidan

## SUMMARY

### **The Relationship Between Selenoprotein P (SEPP1) Polymorphism and Gestational Diabetes**

Diabetes Mellitus (DM) is a complex disease caused by a combination of genetic and environmental factors. Selenoprotein P (SeP) appears to play a key role in the etiopathogenesis of DM. Recently, it has been demonstrated that SeP played an important role in glucose metabolism and the regulation of insulin sensitivity as a new hepatokine. The purpose of this study was to determine whether common variations in selenoprotein P1 (SEPP1) alter the risk of Gestational Diabetes Mellitus (GDM).

72 pregnant women with GDM and 64 healthy pregnant women from the same geographic region were included in the study. Allelespecific Polymerase Chain Reaction (ASPCR) analysis was used to identify polymorphisms of the SEPP1 gene (rs3877899).

Results: We found that fasting glucose, insulin, HOMA-IR, HbA1c, total cholesterol levels and weight of fetus were higher in gestational diabetic pregnant group compared to healthy pregnant women group. The frequencies of the AA, GA and GG genotypes were found as 28 %, 43 % and 29 % in pregnant women with GDM and 24 %, 50 % and 26 % in healthy pregnant women, respectively. Our results indicated that

the distribution of the SePP1 genotypes and alleles did not differ significantly among subjects with or without GDM ( $p>0.05$ ). Although SeP plays a key role in glucose metabolism and the regulation of insulin sensitivity, the SEPP1 polymorphism did not change occurrence of GDM in our population. Different mechanisms may be involved in etiopathogenesis of GDM. However, it should be clarified with further studies in larger populations. SEPP1 (rs3877899) polymorphism has no role in development of gestational diabetes in Turkish women.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus; selenium, Selenoprotein P gene; Polymorphism, antioxidant

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan Diyabetes Mellitus (DM) tipidir. Gebelik esnasında anne karnındaki fetüsün gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glikoz metabolizmasında çeşitli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Aydemir , Kızıler , Cinemre , Cinemre ve ark., 2015). Hastalığın etiolojisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler yaş, genetik, çevresel, yaşam tarzı, yüksek vücut kütle indeksinin yer aldığı hiperglisemi ile karakterize edilen kronik metabolik bir hastalıktır. Bu risk faktörleri GDM'yi çeşitli oranlarda etkilemektedir (Yücel , Cinemre , Cinemre , Yüksel ve ark., 2017). GDM'nin prevalansı giderek artmakta, bu artış dünya çapında obezite ve Tip 2 diyabet epidemisini yansıtmaktadır. Gebelikleri sırasında GDM deneyimi yaşayan anneler, daha sonraki gebeliklerinde GDM için yaklaşık % 50 oranında yeniden GDM olma riski taşımaktadır (Coustan, 2016). En güçlü GDM belirleyicileri (GDM'nin tanı kriterleri); oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarını (açlık, 1 saat ve 2 saat), yeni doğan doğum ağırlığını, hamilelik sırasında insülin kullanımını, vücut kitle indeksini ve gebelikler arası kilo alımını içermiştir (Coustan, 2016). GDM geçiren kadınlarda ilerleyen yıllarda Tip 2 diyabet gelişme olasılığı yaklaşık % 50 civarında olup ve populasyon özelliklerine bağlı olarak tahminler geniş ölçüde değişliğe uğramaktadır. Nihayetinde Tip 2 diyabet geliştirecek olan kadınların muhtemelen bir sonraki gebelikte tekrarlayan GDM' ye sahip olma olasılığı yüksektir (Aroda , Christophi , Edelstein , Zhang et al., 2015, Coustan, 2016).

Hamileliğe tipik olarak ikinci trimesterde başlayan ve üçüncü trimester boyunca ilerleyen fizyolojik insülin direnci eşlik eder. Pankreatik beta-hücreleri glikoz seviyelerini korumak için maternal insülin sekresyonunda bir artış oluşturur. İnsülin sekresyonunda pankreatik beta-hücrelerinin işlevinin bozulmasına veya bu hücreler insülin sekresyonunda ki artışı karşılayamaması durumunda GDM ile sonuçlanmaktadır (Kong , Ma , Chen , Li et al., 2016).

İnsülin direnci ve pankreatik  $\beta$ -hücrelerin işlevinin bozulmasına bağlı olarak göreceli insülin eksikliği GDM'deki birincil metabolik değişimlerdir (Harlev ve Wiznitzer, 2010). GDM'de insülin salınımı ve etkisinin mutlak veya göreceli olarak yetersizliği karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır. İnsülin direncinin altında yatan moleküler mekanizması tam olarak

açıklanamamış olmakla beraber, çeşitli genlerin ve proteinlerin bu süreçle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Harlev et al., 2010, Misu , Takamura , Takayama , Hayashi et al., 2010).

Bir eser element olan selenyum, memelilerde biyolojik fonksiyonlarda görev alan selenoproteinlerin yapıtaşı olan amino asit selenosistein (Sec) olarak yapısına katılır. SEPP ( insanlarda SEPP1 geni tarafından kodlanan ), sekansında birden fazla Sec artığı içeren (yaklaşık 10) tek selenoproteindir. SEPP karaciğer tarafından üretilen ve selenyum homeostazında esas rol alan bir plazma proteindir (Mao ve Teng, 2013, Misu , Ishikura , Kurita , Takeshita et al., 2012). Çeşitli deneysel çalışmalarda insülin duyarlılığı ile SEPP ekspresyonları arasında bir ilişkinin varlığı ileri sürülmüştür (Mao et al., 2013). Çalışmamızın amacı, SEPP1 yaygın varyasyonlarının GDM riskini değiştirip değiştirmediğini saptamaktır. Çalışmamızda gestasyonel diyabette SEPP1 polimorfizmin hastalığın etiyopatogenezindeki olası rolü açıklanmaya çalışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GESTASYONEL DİYABETUS MELLİTUS (GDM)

#### 2.1.1. Tanım

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelik esnasında teşhisi konulan veya gebelikte fark edilen diabetes mellitus (DM) tipidir (Aydemir ve ark., 2015). Gebelik esnasında oluşan DM en sık rastlanılan bir metabolik hastalıktır (Ural, 2016). Aynı zamanda gebelikte oluşan hormonal değişim insülin direnci ve diyabete yatkınlık oluşturur (Beken , İyidir , Önal , Altınova ve ark., 2013, Kumru, 2014, Metin, 2017). GDM ile ilişkilendirilen diğer komplikasyonlar tablo 1 de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Gestasyonel diyabete bağlı gelişebilen komplikasyonlar (Özkaya ve Köse, 2014).

ANNE	FETÜS	YENİ DOĞAN	ÇOCUKLUK/ERİŞKİNLİK
Doğum travması	Hiperinsülnemi	Respiratuvar distres	Obezite
Sezaryen oranı	Kardiyomiyopati	Hipoglisemi	Tip 2 diyabet
Preeklampsi-Gestasyonel HT	Ölü doğum	Hipokalsemi-Hipomagnezemi	Metabolik sendrom
Tip 2 diyabet	Markozomi	Hiperbilirubinemi	
Metabolik sendrom	Doğum travması	Polistemi	

#### 2.1.2. Prevalans

GDM, araştırmalarının yapıldığı topluma ve tanı kriterlerine göre tüm gebelerin %1-%14'ünde genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde görülmektedir (Aydemir ve ark., 2015, Metin, 2017). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gebe kadınların yaklaşık %4'ünde GDM tespit edildiğini bildirmiştir (Kürklü ve Ayaz, 2015). Ülkemizde ise GDM sıklığı %1,2 -%4,48 arasındadır. Bununla birlikte, GDM tanısı için yeni yöntem olan tek aşamalı yaklaşımın kullanılmasıyla GDM prevalansı hakkında bir veri bulunmamaktadır (Karcaaltincaba , Kandemir , Yalvac , Güvendag- Guven ve ark., 2009), (Akgöl , Abuşoğlu , Gün ve Ünlü, 2017). GDM teşhisi konulan kadınların %10'undan fazlası doğumdan sonra Tip 2 diyabet tanısı

almaktadır. GDM'li kadınların on yıllık takip sonuçları Tip 2 diyabete yakalanma riskinin %70'in üzerinde olabileceğini göstermiştir (Ural, 2016).

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

GDM hastalığının etiyojisinde birçok faktör etkilidir. Bunlar arasında yaş, çevresel-genetik faktörler, yaşam tarzı, yüksek vücut kütle indeksi yer almakla beraber, GDM hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır (Aydemir ve ark., 2015). Gebelik sırasında ve sonrasında risk faktörlerinin bilinmesi hastalığın tanısının erken dönemde konması, hastalığın gelişimi için önlemlerin alınması ve kısa süre içinde tedaviye başlanması, gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır (Cengiz, 2015, Tonguç, 2015). Risk faktörlerini düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek risk durumları diye sınıflandırmak gerekirse;

Düşük düzeyde risk durumu:

- 25 Yaşından küçük olma
- Gebelik öncesi normal kiloya sahip olma
- Doğumda normal kiloya sahip olma
- Birinci dereceden yakın akrabalarında diyabet bulunmaması
- GDM riskinin düşük olduğu etnik grupta bulunma
- Makrozomik bebek öyküsü olmaması

Yüksek düzeyde risk durumu: Bu risk düzeyinde olan gebelere oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılır ve erken yapılan testte diyabet tanısı konulmazsa 24 – 28. haftalarda test tekrarlanır.

- Obezite
- Birinci dereceden yakın akrabalarında diyabet öyküsü
- Önceki gebelikte GDM veya makrozomik bebek doğurma öyküsü (Şen , Yağcan , Dönmez , Sevil ve ark., 2008).

Yukarıda belirtilen GDM oluşumuna katkı da bulunan risk faktörlerinin GDM üzerinde risk oranları Tablo 2 de (Özkaya ve ark., 2014) belirtilmiştir.

**Tablo 2.** Gestasyonel diyabette risk faktörleri (Özkaya ve ark., 2014)

<b>Risk faktörü</b>	<b>Risk artış oranı</b>
<b>Fazla kilo</b>	<b>2 x</b>
<b>Obezite</b>	<b>3.7 x</b>
<b>Ciddi obezite</b>	<b>7 x</b>
<b>Gestasyonel diyabet öyküsü</b>	<b>23 x</b>
<b>Makrozomik fetüs doğum öyküsü</b>	<b>3.3 x</b>
<b>&gt;25 yaş gebelik</b>	<b>1.4 x</b>
<b>&gt;35 yaş gebelik</b>	<b>2.3 x</b>
<b>Çoğul gebelik</b>	<b>2.2 x</b>
<b>Polikistik over sendromu</b>	<b>2.9 x</b>
<b>Ailede diyabet öyküsü</b>	<b>3.2 x</b>

#### **2.1.4. GDM'nin Tanı Kriterleri**

GDM tanısı koyabilmek için günümüze kadar çeşitli yaklaşımlar ortaya konulmuştur. Önceleri hastalığın tanısı için sadece gebenin özgeçmiş ve birinci dereceden aile öyküsüne bakılmaktaydı. Ailesinde diyabet bulunan veya daha önceki gebeliklerinde makrozomik bebek, ölü doğum öyküsü olanlar tanısız 100 gr OGTT yönlendiriliyordu. Bu şekilde hastaların hikâyesine dayanan bu taramada GDM'li gebelerin sadece %50'sinin teşhis edilebildiğini gösterilmiştir (Karagiannis , Bekiari , Manolopoulos , Paletas et al., 2011).

GDM'nin araştırılması amacıyla tek aşamalı ve iki aşamalı tanı yaklaşımı benimsenmiştir. Çeşitli ulusal diyabet dernekleri bu iki yöntemden hangisinin kullanılacağına dair farklı görüşler ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group), gibi gruplar 24-28 haftalık gebelerde 75 g glikoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önerirken, Amerikan Doğum Uzmanı ve Jinekologlar Koleji ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologists ) ise iki aşamalı yaklaşımın yapılmasını önermiştir. Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association: ADA) yakın zamana kadar tek aşamalı veya iki aşamalı tarama testinin herhangi birinin kullanılabileceğini savunur iken 2010 yılından beri IADPSG kriterlerinin uygulanmasını önermektedir (Karagiannis et al., 2011, Kumru, 2014, Kürklü ve ark., 2015).



Günümüzde giderek azalan iki aşamalı tanı yaklaşımının kullanımına karşı tek aşamalı tanı testi kullanımında artış görülmektedir. İki aşamalı tanı yaklaşımın da gebeliğin 24- 28. haftalarında 50 g glikozlu sıvı tüketilmesinden sonra plazma glikozunun 140 mg/dL'nin üstünde olması durumunda GDM açısından kuşkulu olacağından ikinci aşamasında gebeye 75 g glikozlu su verilerek 2 saatlik veya 100 g glikozlu su verilerek 3 saatlik OGTT yapılır. Her iki testte de en az iki değerin normal sınırları aşması durumunda GDM tanısı konulmaktadır. Tek aşamalı tanı yaklaşımında ise, gebelere 75 g glikozlu su ile 2 saatlik OGTT yapılması yeterli görülmektedir. GDM kriterlerini tek aşamalı ve iki aşamalı olarak Tablo 3'de derlenmiştir (Kürklü ve ark., 2015). Ülkemizde çalışmalar sonucunda her iki tarama yönteminin karşılaştırılması gerektiği vurgulanarak, yeni kanıtlar elde edilene kadar iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılması (50 g glikozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glikozlu OGTT) benimsenmiştir (Kürklü ve ark., 2015, Satman, 2013).

Tedavi edilen GDM'li hastalar ve tedavisiz bırakılan GDM'li hastalar üzerine yapılan çalışmalar sinir zedelenmesini, omuz takılması, kırık veya perinatal ölüm, içeren doğum travması, sezaryen ve preeklampsi oranları belirgin olarak daha az saptandığını göstermektedir (Crowther , Hiller , Moss , McPhee et al., 2005, Çetin ve Demir, 2015, Landon , Spong , Thom , Carpenter et al., 2009). Bu yüzden GDM'li hastaların tedavi edilmeleri gerekmektedir. Tip 1 ya da Tip 2 diyabetli gebelerde ise ADA (2017) konjenital anomali riskini en aza indirmek için prekonsepsiyonel dönemden itibaren açlık plazma glikozu ve glikozillenmiş hemoglobin A1C (HbA1C) değeri düzenlenerek (< %6.5) gebeliğe başlanmalı ve mutlaka planlı gebelik önerilmelidir (Metin, 2017).

**Tablo 3:** GDM Tanı Kriterleri (Kürklü ve ark., 2015).

		<b>Açlık Plazma Glikozu</b>	<b>1.saat Plazma Glikozu</b>	<b>2.saat Plazma Glikozu</b>	<b>3. saat Plazma Glikozu</b>
<b>Tek aşamalı test</b>					
WHO kriteri OGTT	75 g glikozlu (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	>126 mg/dL		>140 mg/dL	
LADPSG/ ADA Kriteri	75 glikozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	>92 mg/dL	>180 mg/dL	>153 mg/dL	
<b>İki aşamalı Test</b>					
İlk aşama	50 g glikozlu test		>140 mg/dL		
İkinci aşama	100 g glikozlu test (en az 2 patolojik Değer tanı koydurur.)	>95 mg/dL	>180 mg/dL	>155 mg/dL	>140mg/dL
	75 g glikozlu test (en az 2 patolojik değer tanı koydurur.)	>95 mg/dL	>180 mg/dL	>155 mg/dL	

### **2.1.5. GDM'nin Fizyopatolojisi**

GDM'nin fizyopatolojisi açıklanırken iki özellik çok önemlidir. Bunlardan ilki, %90 oranında insülin direnci, gebeliğin ortasında başlar ve üçüncü trimesterde Tip 2 diyabettekine (Tip 2 DM' de ana problem reseptör düzeyindedir ve insülin rezistansı vardır) benzer. İkinci önemli husus ise %10 oranında insülin eksikliği, gebelik ilerledikçe artan plasenta hormonlarının sebep olduğu bu durum, artan insülin ihtiyacına yol açmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için pankreas hücreleri insülin salgılanmasını artırır. Gebelikte pankreastaki bu adaptasyon artan insülin ihtiyacını karşılayamadığından GDM ortaya çıkmaktadır (Buchanan , Xiang , Kjos ve Watanabe, 2007, Kaya, 2007, Orhan, 2011, Özkaya ve ark., 2014).

#### **2.1.5.1. Normal bir hamileliğin fizyolojisi**

Gebeliğin meydana gelmesiyle beraber plasenta besin ve oksijen taşıyan damarlarca zengin olup, gelişen fetüsü içine alarak ona yeterli besin, metabolik yakıt ve oksijen sağlar. Bu işlemleri plasenta ile fetüsü birbirine bağlayan göbek bağı ile gerçekleştirir (Sağlam , Saruhan ve Çanakçı, 2014).

Normal plazmadaki glikoz değerleri 24 saat boyunca ortalama 90 mg/dL civarında olup, bu değer maksimum konsantrasyona yemek yedikten sonra ulaşmakta ve bu düzey genellikle 165 mg/dL'yi aşmamaktadır. Plazma glikoz düzeyi açlık ya da egzersiz sonrasında 55 mg/dL üzerinde tutulmaktadır (Karaman , Bayram , Gundogan , Ozsan ve ark., 2012, Tonguç, 2015). Bu dar aralıkta tutulması karmaşık bir nörohormonal sistem tarafından sağlanmaktadır. Plazma glikoz düzeyinde 20 mg/dL civarında küçük bir düşüş, insülin salınımını baskılamaktadır. Beyine ulaşan glikoz düzeyindeki bu düşüş hipotalamus tarafından algılanarak sempatik sinir sistemi aktive edilmekte, glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların salınmasıyla plazma glikoz düzeyinde artış sağlanmaktadır. Plazma glikoz düzeyinde 10 mg/dL civarında bir artış olduğunda ise insülin salınımı uyarılırken, buda glukagon salınımı suprese edilmekte ve böylece plazma glikoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmaktadır (Karaman ve ark., 2012, Tonguç, 2015).

### **2.1.5.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması**

Gebelik, endokrin ve metabolik değişikliklerin oluştuğu bir süreçtir. Aynı zamanda diyabetin kontrolünü belirgin şekilde etkileyen hormonlar ve enerji dengelerindeki büyük değişikliklerle karakterizedir. Östrojen ve progesteron hormonları insülin salınımı ve periferik glikoz kullanımını arttırıp, ilk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması açlık kan glikoz düzeyinin azalmasına neden olur. Bu azalma ortalama 15 mg/dL kadardır. Gebeliğin ilk yarısında (anabolik faz) pankreastaki beta( $\beta$ ) hücreleri, gebelikte insülin direncini telafi etmek için insülin salınımını ve glikoz alımını arttırmaktadır. Annenin insüline bağlı glikoz kullanımının zorlaşması, enerji metabolizmasını karbonhidratlardan lipitlere kaydırır. İlk trimester glikoneogenezin artığı evredir, annenin bu şekilde maternal protein, glikojen ve yağ depoları doldurulur. Böylece anne ileride büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için depoladığı bu enerji kaynağını kullanabilir. (Buchanan et al., 2007, Buchanan ve Xiang, 2005, Kaya, 2007, Metin, 2017, şen ve ark., 2008).

Gebeliğin ikinci yarısında yani yıkım (katabolik) döneminde ise, gebelikte hücrelerdeki insülin reseptörlerinde azalma yoktur. Ancak plasental hormonların insan plasental laktojen (hPL), progesteron, östrojen, prolaktin, kortizol, leptinin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , kortikotropin salgılatıcı hormon vb. etkisiyle insüline duyarlı hücrelerin glikoz reseptörlerini bloke ederek ve insülin duyarlılığını azaltarak insülin direncine katkıda bulunur. Günümüzde maternal obezite, egzersiz kısıtlılığı ve artan enerji alımının da glikoz intoleransına katkısı bulunmaktadır. Sonuçta lipoliz ve glukoneogenez artmakta, glukogenez azalmakta, böylece glikoz ve aminoasitler fetüse saklanmaktadır. Bu değişiklikler fetüsün yüksek düzeyde glikoz ve aminoasitlere maruz kalmasına neden olmaktadır (Karakurt, 2009, Kaya, 2007, Kürklü ve ark., 2015, Metin, 2017). Kısacası GDM'nin patogenezinde temel olay insülin direnci, insülin duyarlılığında bozulma ve beta hücre fonksiyonunda oluşan değişimler vb. gibi patolojik süreçler sonucunda oluşan karbonhidrat intoleransıdır (Cengiz, 2015).

### **2.1.5.3. Gebelikte İnsülin ve İnsülin Direnci**

Pankreas iki farklı fonksiyonel birimden oluşur. Bunlar sindirim için gerekli enzimleri sentezleyen ekzokrin pankreas ve insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit salgılayan endokrin pankreasdır. Endokrin pankreas tüm pankreas hacminin %1-2'sini Langerhans adacıkları oluşturur. Bu adacıkların

yaklaşık %75'ini polipeptit yapıda olan insülin hormonu salgılayan  $\beta$ -hücreleri oluştururken, alfa hücreleri glukagon, delta hücreleri somatostatin, F hücreleri ise pankreatik polipeptit salgılar (Gürel, 2008. , Pazarbaşı, 2015).

Diyabet ile ilgili araştırmalarda en önemli adım Frederick Banting ve Charles Best tarafından insülinin keşfi ile olmuştur (Rosenfeld, 2002). İnsülin reseptörünün vücutta pek çok dokuda dağılımı mevcuttur ( özellikle yağ dokusu, karaciğer ve çizgili kas dokusunda yüksek afiniteye sahip, hızlı bağlanan ve pikomol düzeyindeki insülin seviyelerine duyarlı olan reseptörlere sahiptir). Bu sebeple de geniş bir etki alanı oluşur. İnsülin reseptörü 51-aminoasitlik iki peptid zincirinden oluşur. Glikoprotein olan insülin reseptörü hücre zarına yerleşmiş tirozin kinaz süper ailesinin bir üyesidir (Pazarbaşı, 2015, Sidarala, 2016).

Hücre zarı glikoz gibi hidrofilik maddelere karşı geçirgen olmadığından, glikozun hücre içine girebilmesi için sitozolik membran boyunca uzanan taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. Bu kolaylaştırılmış transport işlemini sağlayan proteinlere Glikoz taşıyıcıları (GLUT) adı verilmektedir. GLUT protein ailesi, 43 kilodalton büyüklüğünde ve hücre membranını 12 yerden kesen proteinlerdir (Gürel, 2008. , Kargün, 2015, Zhao ve Keating, 2007).

Gebeliğin ortalarına doğru plasenta tarafından sentezlenen hormonlar insülin direncine katkıda bulunur. İnsülin direnci gebeliğin bitmesinin hemen ardından hızla normal haline dönmesi bize plasental hormonların insülin direnci üzerinde önemli rol oynadıklarını göstermektedir (Cengiz, 2015). İnsülin direncinde sorumlu olan hormonlar; insan plasental laktojen (hPL), progesteron, büyüme hormonu (GH), kortizol ve prolaktin, insüline duyarlı hücreler üzerinde etki ederek bu hücrelerin glikoz alımını bozarlar (Yamashita , Shao ve Friedman, 2000).

Gebeliğin birinci trimesterinde sentezlenen östrojen ve progesteron hormonları insülin direncini artıran hormonlardır. Gebeliğin erken dönemlerinde östrojen ve progesteron korpus luteumdan salgılanırken gebeliğin ilerleyen haftalarında ise progesteron ve östrojen üretimi plasenta tarafından yapılmaktadır. Bu iki hormon karbohidrat metabolizması üzerine olan etkileri birbirinin zıttı yöndedir. Gebelik sırasında östrojen, insülin reseptörüne bağlanmayı artırırken, progesteron ve kortizol ise indüklenmiş insülin bağlanmasını azaltarak durumu dengeler. Pankreas hücrelerinde östrojen ve progesterona özgü reseptörlerin bulunduğu belirlenmiştir ve

meydana getirdikleri etkiler belki de bu hücre reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Kaya, 2007, Nadal , Alonso- Magdalena , Soriano , Ropero et al., 2009).

## 2.2. GEBELİKTE DİABET OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN SİSTEM

Biyolojik sistemlerde bulunan antioksidan savunma sistemi, serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve denge serbest radikaller lehine bozulursa oksidatif stresin oluşmasına sebep olur. Bu durum vücudun paslanması diye de tanımlanabilir (Çavuşoğlu, 2009, Çaylak, 2011). Serbest radikaller, hücre içerisindeki biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan, son yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı ve kısa ömürlü moleküllerdir. Bu moleküller organizmada normal metabolik yolla (başta mitokondri faaliyeti olmak üzere) oluşabildiği gibi, dış etkenlerin (yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma vb.) etkisiyle de oluşmaktadır (Gümüştaş ve Atukeren, 2008, Kılınçarslan, 2015, Özcan , Erdal , Çakırca ve Yönden, 2015).



Şekil 1: Oksidatif denge (Özcan ve ark., 2015)

Oksidatif strese sebep olan serbest radikaller, hücresel protein, nükleik asit, karbonhidrat ve lipitlerle etkileşerek kimyasal modifikasyonu ile hücrenin zar bütünlüğünün bozulmasına, proteinler üzerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere, genetik mutasyonlara ve doku hasarına sebep olmaktadır. Oksidatif stres kanser diyabet, yaşlanma, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar gibi birçok

hastalığın patogenezinin sorumludur (Çavuşoğlu, 2009, Gümüştaş ve ark., 2008, Özcan ve ark., 2015).

Organizmalarda serbest radikallerin etkisini kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkileriyle başa çıkmak için antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir (Çavuşoğlu, 2009, Çaylak, 2011). Tablo: 4 te biz vücudumuzda bulunan antioksidan enzim ve vitaminlerin rolü ve özelliklerine değindik.

**Tablo 4:** Ana antioksidanların sınıflandırılması (Çaylak, 2011).

<b>Antioksidan Enzimler</b>	<b>Rolü</b>	<b>Özellikleri</b>
Superoksitdismutaz (SOD)	$O_2^-$ 'i $H_2O_2$ 'ye dönüştürür.	-Manganez içerir (Mn-SOD) -Bakır ve çinko içerir (CuZn-SOD) -Mn ve Fe içerir (Fe-SOD) -Ni içerir (Ni-SOD) -Bakır içerir (Cu-SOD)
Katalaz (CAT)	$H_2O_2$ 'yi $H_2O$ 'ya çevirir.	Peroksizomlerde yer alan tetramerik bir proteindir.
Glutasyon peroksidaz (GPx)	$H_2O_2$ ve lipit peroksidlerini etkisizleştirir.	Selenoprotein ( $Se^{+2}$ içerir),daha çok sitozolde, az olarak mitokondride bulunur ve GSH kullanır.
<b>Antioksidan Vitaminler</b>	<b>Rolü</b>	<b>Özellikleri</b>
Alfa tokoferol	Lipit peoksidasyonunu kırar. Lipit peroksidlerini $O_2$ ve $OH^-$ 'yi temizler	Yağda çözünür.
Beta karoten	Peroksi radikalleri ile $O_2^-$ ve $OH^+$ 'yi temizler. VitaminA'nın oksidasyonunu önler. Geçiş metallerini bağlar.	Yağda çözünür.
Askorbik asit	Direk olarak $O_2^-$ , $OH^-$ ve $H_2O_2$ 'yu temizler. Nötrofiller tarafından uyarılan antioksidanları nötralize eder. Vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlar.	Suda çözünür.

### 2.2.1. Selenyum

Esansiyel eser element olan Selenyum ( $\text{Se}^{34}_{79}$ ) periyodik tablonun 34. elementi olup canlı sağlığı için oldukça önemlidir (Brown ve Arthur, 2001, Riaz ve Mehmood, 2012). Selenyum ilk olarak 1817 yılında Jöns Jakob Berzelius tarafından izole edildi. Selenyumun canlı için önemi 40 yıl sonra 1957'de Schwarz ve Foltz, E vitamini eksikliği olan farelerde, eser miktarda selenyumun karaciğer nekroza karşı korunduğunu keşfettiler. İnsan sağlığında selenyumun rolüne ilişkin çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru hız kazandı (Brown et al., 2001, Mehdi , Hornick , Istasse ve Dufrasne, 2013).

#### 2.2.1.1. Diyet Kaynakları

Memeli canlıların besin zincirinde selenyumun tek kaynağı topraktır. Bu elementin miktarı toprağın yapısına ve özellikle pH'sine bağlıdır. Su topraktan selenyumu yıkar, böylece bitkiler sadece topraktan değil aynı zamanda suda da selenyum alabilirler. Normal koşullarda selenyum katı bir maddedir (Mehdi et al., 2013). Selenyumun doğada inorganik formu olan, selenit ve selenat toprakta baskın iken ve suda baskın iken organik formu selenometiyonin ve selenosistein ise bitkilerde, hayvan gıdalarında ve sütte baskındır (Ostadalova, 2012).

Sağlıklı yetişkinler için önerilen günlük selenyum ihtiyacı  $55 \mu\text{g} / \text{gün}$ 'dür. Ancak çocuklar, hamile ve emzikli kadınlar için doz henüz tespit edilememiştir. Aşırı dozda selenyum alınımı hem insanlarda hem de hayvanlarda toksisiteye neden olabilir. Çin'de bazı bölgelerde bildirilen kronik selenyum zehirlenmesi, insanlarda selenoz oluşturarak, karaciğer, deri, kıl ve tırnak değişikliklerine neden olur. Nefes sarımsağı kokusu, dimetilselenyidin tükenmesinin kanıtıdır ve selenyum zehirlenmesinin bir göstergesidir. Bu durum neredeyse her zaman ölümcüldür (Ostadalova, 2012).

Selenyumdaki beslenme yetersizliği sonucunda azalan selenoprotein konsantrasyonu enzimatik antioksidan savunma sistemini risk altında bırakır (Kopp , Outzen , Olsen , Vogel et al., 2018). Se eksikliği kardiyovasküler hastalıklar (Keshan hastalığı), kanser, iskelet kası tutulumu, karaciğer nekrozu, yetersiz gelişme, katarakt, pankreatik hasar, hemolitik anemi, gibi kan hastalıkları, yaşlanma, bağışıklık sisteminde bozulma, diyabet gibi çeşitli hastalıkların gelişim risklerinde artış meydana getirebilir (Orak , Anardag ve Orak, 2000, Wang , Wu , Long , Sun et al., 2016).



### **2.2.2. Selenoproteinler**

Selenyum çeşitli enzimlerin yapısına katılır ve bu enzimlere selenoproteinler denir. Selenoproteinler, tiroit hormonlarının oluşumu, DNA sentezi, doğurganlık ve çoğalma, antioksidan savunmasında ve kanser önlemede dâhil birçok biyolojik fonksiyonlar üzerinde önemli bir rol oynar (Cabaraux , Dotreppe , Hornick , Istasse et al., 2007, Mehdi et al., 2013). Bugüne kadar 15 Selenoprotein saflaştırılmış ve klonlanmıştır (Brown et al., 2001). Total plazma selenyumun; %50-60 oranında selenoprotein P, %30 oranında GPx, geri kalanı ise albümin ve hemoglobin yapısında selenometiyonin oluşturmaktadır (Burtis , Ashwood ve Burns, 2006, Erçin, 2010). Bazı önemli selenoproteinler şunlardır;

#### **2.2.2.1. Glutatyon Peroksidaz (GPx)**

GPx antioksidan enzim ailesinin bir üyesidir. İşlevsel olarak selenoproteinlerin büyük bir sınıfını temsil eder. Dört GPx enzimi (klasik tüm vücutta bulunur GPx1, gastrointestinal GPx2, plazma GPx3, fosfolipit hidroperoksit GPx4) öncelikle oksidatif stresi azaltmak için zararlı olan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve diğer organik peroksitleri zararsız hale dönüştürür (Brown et al., 2001). Rotruck ve arkadaşları (1972), karaciğer hücrelerini mitokondriyal şişme olayına karşı koruyan enzim olan GPx' in aktif bölgesinde selenyumun bulunduğunu keşfederek bu enzimin tam yapısını açıklamışlardır (Ostadalova, 2012, Rotruck , Swanson , Pope , Hoekstra et al., 1972). GPx ile E vitamini sinerjik çalışarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> veya lipid hidroperoksid birikimini engeller ve hücre zarının bütünlüğünü korur (Mehdi et al., 2013, Papp , Holmgren ve Khanna, 2010). Enzimlerin yapısında selenyum bulunduğu için enzimatik aktiviteler selenyum alımı ile orantılıdır. Bu sebeple, selenyum eksikliği ile oksidatif stres arasında güçlü bir bağ vardır (Brigelius-Flohe , Aumann , Blöcker , Gross et al., 1994, Mehdi et al., 2013).

#### **2.2.2.2. İyodotironin Deiyodinaz**

İkinci büyük selenoprotein sınıfı olan iyodotironin deiyodinaz, tiroid hormonunun biyosentezinde bulunan integral membran proteinidir. Tiroit hormonu homeostazını korumak için karaciğer ve beyin gibi spesifik dokularda görev yapan üç tane selenyum bağlı iyodotironin deiyodinaz enzimi vardır. Bu enzimler tiroit hormon metabolizmasında önemli rollere sahip olmasına rağmen bunlarla ilgili bugüne kadar

herhengi bir mutasyon saptanmamıştır (Brown et al., 2001, Erçin, 2010, Moghadaszadeh ve Beggs, 2006).

**Tablo 5:** Selenoproteinlerin fonksiyonları (Mehdi et al., 2013).

GRUP	KISALTIMA	YERİ	ANA İŞLEVLERİ
Selenoprotein-W	SelW	Prostat, beyin, kalp, kolon ve iskelet kası	İnsan akciğer kanseri hücrelerinde antioksidan, gelişmekte olan miyoblastı korur. Kalsiyum bağlanması (Fairweather-Tait , Collings ve Hurst, 2010, Yao , Wu , Zhang , Li et al., 2013).
Selenoprotein-N	SelN	Endoplazmik retikulum ile ilişkili transmembran glikoprotein dokularının çoğu	Doğru kas gelişimi. Hücre çoğalması, redoks sinyali, kalsiyum homeostazi (Arbogast ve Ferreira, 2010)
Selenoprotein-S	SelS	Plazma membranları, endoplazmik retikulum	Yanlış katlanmış proteinlerin EReliminasyonu, inflamasyonun düzenlenmesi (Cox , Lehtinen , Xu , Langefeld et al., 2013)
Selenoprotein-K	SelK	Dalak, bağışıklık sistemi hücreleri ve endoplazmik retikulum	Olası antioksidan ve gelişme aktivitesi (Liu , Srinivasan , Pham ve Rozovsky, 2012)
Selenoprotein-H	SelH	Dalak, beyin, çekirdek	Glutasyon sentezinin gen regülasyonu, transkripsiyon faktörü, hücre canlılığı artışı (Arbogast et al., 2010, Mehta , Mendelev , Kumari ve Li, 2013)
Selenoprotein-R	SelR	Karaciğer, böbrek	Antioksidan, metiyonin metabolizması ve proteinlerin onarımı. Sülfoksimetil grubunun indirgenmesi (Arbogast et al., 2010)
Selenoprotein-M	SelM	Endoplazmik retikulum, nöronal hücreler	Protein katlanması, antioksidan aktivite (Arbogast et al., 2010)

### **2.2.2.3. Selenoprotein P (SEPP)**

SEPP, plazmada en fazla bulunan (yaklaşık %60 oranında) selenoprotein çeşididir. Her selenosistein başına 10 selenyum kalıntısı içerir (Arthur , Brown , Fairweather-Tait ve Crews, 1997, Brown et al., 2001). SEPP bir hücre dışı glikoprotein olup 1993 yılında insanlarda keşfedilmiştir (Eberle ve Haas, 1993, Mehdi et al., 2013). Bu antioksidan protein organizmada selenyum homeostazısının merkezidir. Böylece selenyumun vücutta tutulmasını sağlayarak selenyumun karaciğerden ekstra-karaciğer dokularına dağılımını etkiler (Hill , Wu , Motley , Stevenson et al., 2012, Mao et al., 2013). Beyinde, karaciğerde ve testislerde yüksek oranda ifade edilir ve ayrıca hücre dışı bir antioksidandır (Brown et al., 2001).

### **2.3. SELENOPROTEİN P VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

Kolorektal adenom (kalın bağırsak kanseri): İnsan selenoprotein P geni (SEPP1) normal kolon mukozasında bol miktarda ifade edilirken, kolon kanserlerinde SEPP1 mRNA'nın ekspresyonunda önemli bir azalma veya kayıp oluşmaktadır (Al-Taie , Uceyler , Eubner , Jakob et al., 2004, Rayman, 2009). SEPP1'in bir dizi tek nükleotid polimorfizm (SNP) tespit edildiğinden, bu genetik varyantların bazılarının ileri kolorektal kanser öncüsü olduğu düşünülmektedir (Rayman, 2009).

Prostat kanseri: Normal olarak SEPP1 geni prostat epitelinde yüksek düzeyde eksprese edilir. Ancak insan prostat tümörleri, fare tümörleri ve androjen bağımlı (LNCaP) ve androjen bağımsız (PC-3) prostat kanseri hücre dizilerinde ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır (Calvo , Xiao , Kang , Best et al., 2002, Rayman, 2009). Deneysel olarak, prostat tümör hücrelerinde oluşan daha düşük SEPP ekspresyonu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen sitotoksositeye karşı duyarlılığı artırır. Bu durumun sonucunda daha yüksek seviyelerde serbest radikal oluşturabilir. Bu da tümör gelişimini teşvik edebilecek bir mekanizma olduğunu düşündürür (Gonzalez- Moreno , Boque , Redrado , Milagro et al., 2011, Penney , Li , Mucci , Loda et al., 2013).

Diyabet: Son zamanlarda laboratuvarında insan üzerinde yapılan çalışmalar da kapsamlı gen ekspresyon analizleri kullanılmaktadır. SEPP1'nin hepatik gen ekspresyon düzeyleri ile Tip 2 diyabetli hastalarda (insülin direncine bağlı) insülin direncine katkıda bulunan bir hepatokin olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (Misu et

al., 2010, Newhart , Rafalska-Metcalf , Yang , Joo et al., 2013) Bu da her ikisi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Newhart et al., 2013).

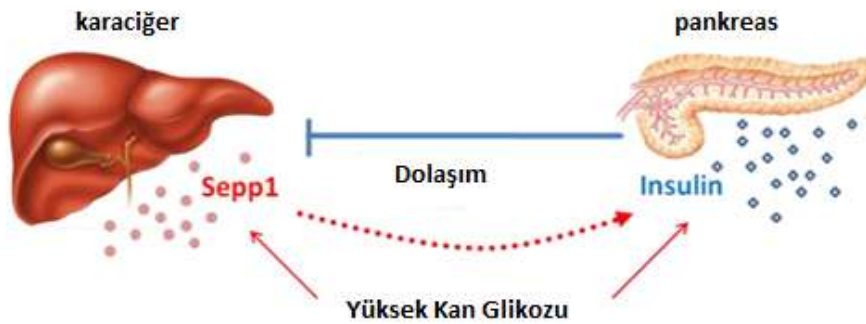
### **2.3.1. Selenoprotein P ve Glikoz Metabolizması**

Selenyumun insan vücudundaki en önemli antioksidan besinlerden biri olduğuna inanılır ve selenoproteinlerin oksidatif strese ve inflamasyona karşı koruyucu etkisi vardır (Burk, 2002, Kong et al., 2016). Kronik hiperglisemi veya insülin direnci ile karakterize olan GDM durumunda bireyler, oksidatif strese daha duyarlıdırlar. Bu da antioksidanların aşırı tükenmesine yol açarak selenyumun azalmasına neden olabilir (Kong et al., 2016, Whiting , Kalansooriya , Holbrook , Haddad et al., 2008). SEPP (Sepp1), plazmadaki selenyumun çoğunu içeren salgılanmış bir glikoproteindir. Karaciğer çeşitli kaynaklardan selenyumu alır ve selenoprotein sentezi ile organizmadan atılımı arasında paylaşır (Burk ve Hill, 2009). Karaciğer, hem glikojen depolanma, hem de glikoz salınım görevini yaptığı için glikoz homeostazisinde merkezi bir rol oynar. Buna ek olarak, karaciğer salgı proteinleri üretimi için önemli bir merkezdir. Dolayısıyla, karaciğerin hepatokin olarak adlandırılan karaciğerden türetilmiş salgı proteinleri üreterek glikoz homeostazisini koruyacağı varsayılır (Misu et al., 2010).

Misu ve arkadaşları, karaciğer ekspresyonunun ve DNA yonga yöntemlerinin seri analizini kullanarak T2DM hastalarından alınan insan karaciğer örneklerinde hepatik SEPP mRNA ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır (Mao et al., 2013, Misu et al., 2010). SEPP uygulamasının hem hepatositlerde hem de miyositlerde artmış insülin direnci olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışma sonucunda, SEPP1'in ekspresyon seviyeleri normal kişilerle karşılaştırıldığında Tip 2 diyabetli kişilerde 8 kat artmış olduğunu bulmuşlardır (Misu et al., 2010). Adenosin monofosfatla aktive olan protein kinazın (AMPK) fosforilasyonunun, en azından kısmende olsa SEPP'nin insülin sinyal transdüksiyonu üzerindeki azaltıcı etkilerine aracılık ettiğini göstermiştir (Misu et al., 2010). AMPK, hücrel enerji homeostazının ana regülatörü olarak bilinir ve sistemik enerji dengesinde kritik bir rol oynar (Yang , Hwang , Choi , Yoo et al., 2011). Son yıllarda yapılan çalışmalar, GDM'li kadınlarda serum selenyum düzeyinin, sağlıklı gebe kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermektedir (Kong et al., 2016).

Kanıtlar, Sepp1'in normal insülin duyarlılığı durumunda karaciğerdeki insülin tarafından negatif olarak düzenlenebileceğini önermektedir. Hepatik Sepp1 ve pankreatik insülin arasında bir geri bildirim olabileceği varsayılmaktadır. Normal organizmada, yüksek glikoz düzeyi dolaşımında pankreastaki insülinin ve karaciğerdeki Sepp1'in ekspresyonunu uyarır. Artan Sepp1 pankreasa taşınır ve insülin üretimini kollateral olarak arttırabilir, çünkü glikoz tolerans testleri, SEPP1 ile enjekte edilen farelerde Misu ve meslektaşlarının çalışmasında kan insülin düzeylerinin 60 dakika içinde önemli ölçüde yükseldiğini ortaya çıkarmıştır (Mao et al., 2013, Misu et al., 2010). Daha sonra yeterli insülin glukoz homeostazisini korumak için hepatik Sepp1 ekspresyonunu glukozojenik bir enzimmiş gibi inhibe etmek için geri besleme yapabilir (şekil: 2). Bununla birlikte, eğer insülin direnci mevcutsa, hepatositlerde normal insülin sinyalleme bozularak, Sepp1 ekspresyonunu ve glukoneojenik enzimleri baskılayamaz. Sonunda, Sepp1 ve glukoneojenik enzimler aşırı üretilen salgılanacak ve kan glikoz seviyesini daha da arttıracaktır. Bu nedenle, Sepp1'in dolaşımdaki artışın anormal glukoz metabolizmasının nedeninden ziyade sonuç olabileceğini düşünülmektedir (Mao et al., 2013).

Dolaşan yüksek glikoz konsantrasyonu, pankreastaki insülin ve karaciğerdeki Sepp1 ekspresyonunu uyarır. Artan Sepp1 pankreas içine nakledilir ve kolorekom yoluyla insülin üretimini arttırırsa, hepatic Sepp1 üretimini inhibe etmek için yeterli insülin geri besleme sağlayabilir (Mao et al., 2013)



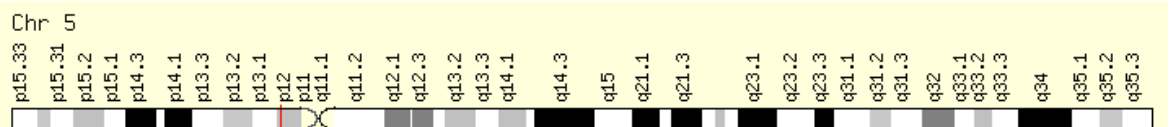
**Şekil 2.** Normal insüline duyarlı durumda hepatik Sepp1 ve pankreatik insülin arasındaki geribildirim düzenlemesi (Mao et al., 2013).

Araştırmacılar, SEPP'nin T2DM de dâhil olmak üzere insülin direnci ile ilişkili hastalıkları hedef alan terapiler için umut verici bir hedef olduğunu öne sürmüşlerdir. Kısacası hem Yang, hem de Misu, dolaşımdaki SEPP1 düzeylerinin insanlarda glikoz metabolizmasının düzensizliği ile ilişkili olduğunu (Mao et al., 2013) ve karaciğer hepatokinler üreterek glikoz homeostazisini ve insülin direncine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (Misu et al., 2010, Yang et al., 2011).

Bunların aksine, bazı çalışmalar GDM'li hastaların kontrol deneklerine kıyasla artmış selenyum konsantrasyonlarının olduğunu bildirilmiştir (Kong et al., 2016, Molnar , Garamvolgyi , Herold , Adanyi et al., 2008). Bu nedenle, GDM ve T2DM'nin gelişiminde selenoprotein P'nin rolü net değildir.

### 2.3.2. Selenoprotein P Gen Polimorfizmi

Diyabetik komplikasyonların altında yatan mekanizmalar genellikle oksidatif stres ve genetik arka plan komplikasyonlar ile ilişkilidir (Yan , Mehta , Zhang ve Hu, 2011). Bu komplikasyonların tüm diyabetik hastalıklarda reaktif oksijen türlerinin üretiminde rol oynayabileceği bilinmektedir. Bu hipoteze dayanarak, çeşitli çalışmalarda, antioksidan enzimdeki genetik polimorfizmlerin diyabet duyarlılığını etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. GDM ve oksidatif stres ile ilişkili birkaç genin olduğu gösterilmiştir (Yücel ve ark., 2017). Oksidatif stresle ilişkili genlerden biri olan, *5q31* kromozomunda bulunan SEPP1, selenosistein artığına içeren SEPP' yi kodlar (Şekil 6). SEPP (Sepp1) 2 alandan oluşan bir proteindir. Daha büyük N-terminal alanı (bir redoks fonksiyonu olan) 1 selenosistein artığı ve daha küçük C-terminal alanı diğer 9 selenosisteini içerir (Burk et al., 2009). Selenyum, memelilerde selenoproteinlerde esas olarak amino asit selenosistein (Sec) olarak biyolojik fonksiyonlar uygular. SEPP1, sekansında birden fazla Sec artığı içeren tek selenoproteindir (Mao et al., 2013).



**Şekil 3:** rs3877899 5q31. Kromozomunda bulunan SEPP1'in kodlandığı

bölge <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SELENOP> (Erişim Tarihi: 20.09.2018)

Bu çalışmadaki amaç, selenosistein selenoproteinleri kodlayan genlerin GDM oluşumu ile olan ilişkisini araştırmaktır. SEPP'nin glikoz metabolizması ve yeni bir hepatokin olarak insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan SEPP geni (SEPP1) in vivo plazma ve lenfosit selenoprotein aktivitesini ve plazma SEPP izoformlarının nispi oranını etkileyen rs3877899 (Ala234Thr) ve rs7579 (SEPP1 mRNA'nın 39UTR'sinde bir G / A baz değişikliği) de dahil olmak üzere birçok fonksiyonel polimorfizm içerir (Mplan , Crosley , Nicol , Beckett et al., 2007, Steinbrecher , Mplan , Hesketh , Schomburg et al., 2010). SEPP1'deki genetik çeşitliliğin çeşitli metabolik fenotiplerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. SEPP1'deki iki SNP'nin protein seviyesi ve fonksiyonu üzerinde işlevsel sonuçları olduğu bildirilmiştir. SNP rs3877899 kodlamasının (Ala234Thr) hem Avrupalı Amerikalılar hem de Güney Asyalılarda plazma selenyum düzeylerini ve hem de SEPP'nin plazma seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (Karunasinghe , Han , Zhu , Yu et al., 2012, Mplan et al., 2007). Gestasyonel diyabetin patofizyolojik mekanizması netleşmemesine rağmen, selenyum ve selenoproteinler seviyelerinin antioksidan rolleri ve gen polimorfizmleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin gestasyonel diyabetli hastalarda maternal ve fetal komplikasyoninsidansının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. GDM hastalarının SEPP1 gen polimorfizmini literatürde araştıran çalışmalara çok fazla rastlanmamaktadır. Ancak, literatürde son yıllarda yapılan araştırmalarda çeşitli kanser türlerinde bu polimorfizmlerin incelendiği çalışmaların olduğu görülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2014-Temmuz 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğini de takip edilen 72 GDM tanısı konan gebe ile 64 sağlıklı gebeden oluşan bireyler çalışmaya dahil edildi. Deneysel klinik kontrollü olan çalışmamızda gruptaki bireylerin yaş aralığı 21-38. Gebelik yaşı adet tarihlerine göre belirlenmiş ve ilk trimester ultrasonografi ile doğrulanmıştır. Kliniğe ilk kez hamilelikte ve 18 haftalık gestasyonel yaşta olan tüm hastalar çalışmaya alındı. Fizik muayene ve rutin biyokimyasal analizlere göre kontrol ve hasta grupları çalışmaya alındı. GDM tanılı gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ilk kez diyabet teşhisi konmasıdır. GDM için dışlama kriterleri, gebeliğe başlamadan önce diyabet tanısı konan gebelerdi.

Tüm denekler için kriterler; annede kronik hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamniyos, herhangi bir akut ya da kronik hastalık varlığı, karaciğer hastalığı, kromozomal veya şüpheli ultrason fetal anormallikleri, maternal kalp hastalığı ve kullanımını önceden var olan, tütün kullanımı, kronik alkol tüketimi, ikiz gebelik olan 1 yıllık takipte antihipertansif ilaç, preeklampsi ve böbrek hastalığı. Hastalar fetoneonatal ve maternal sonuçları doğrulamak için dönem sonuna kadar takip edildi. Tüm katılımcılar, hastalar ve sağlıklı kontroller, Türkiye'nin Marmara bölgesinde yaşayan bireylerdi. Tüm gebelere maternal oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Hastalar, OGTT ve fizik muayene sonuçlarına göre kontrol ve hasta tanı gruplarına ayrıldı. GDM tanısı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğinde uygun kılavuz ve protokollerine göre konulmuştur. Bütün kadınlar 24. gebelik haftasında 50 gr glikoz testi ile GDM için tarandı. 50 g glikoz testi, günün 24 saati veya önceki herhangi bir öğünden 24 hafta gestasyondan bağımsız olarak gerçekleştirildi. 1 saatlik test sonucu > 140 mg / dL (7.8 mmol / l) olan tüm hastalara oral glikoz tolerans testi önerildi. GDM tanısı 100 g oral glikoz testinin sonuçlarına göre belirlendi. Kesinti değerlerinin üzerinde en az iki anormal değeri olan hastaların anormal OGTT sonucuna sahip oldukları belirlendi: oruç > 95 mg / dL (5.3 mmol / l); 1 saat, > 180 mg / dL (10.0 mmol / l); 2 saat, > 155 mg / dL (8.6 mmol / l); 3 saat, > 140 mg / dL (7.8 mmol / l). 10 Sağlıklı gebe kadınlar glikoz testine normal tepki gösterdi. GDM



taraması ve teşhisi protokolü, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kılavuz ve protokollerinden uygulanmıştır. Tüm katılımcılar anket hakkında bilgilendirildi ve serbest şekilde imzalandı ve onay formuna tarihlendi. Protokol Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Tarih-Sayı: 17/03/2015 - 16214662/050.01.04/66).

İlaçlar kan alınmadan en az 24 saat önce kesildi. Sabah aç karnına çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden kan örnekleri Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı ve antikoagülansız tüplere alındı. 4 °C'de 10 dakika süreyle derhal santrifüjden (3.000xg) sonra, plazma numuneleri Eppendorf tüplerine ayrıldı ve analize kadar -80 °C'de hemen donduruldu. Rutin biyokimyasal parametreler, ticari olarak temin edilebilen kitlerle (Cobas 8000, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) enzimatik kolorimetrik yöntemlerle ölçülmüştür.

### **Genotipleme**

DNA izolasyonu için kan, EDTA içeren tüplere toplandı ve DNA, ticari bir kit (Invitrogen Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak periferik kan lökositlerinden izole edildi. İzole edilmiş DNA örnekleri -80 °C'de dondurularak saklandı.

SEPP1 (rs3877899) gen polimorfizmi için genotipleme, Allele-özgü PCR (ASPCR) yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu yöntem, DNA'daki tek nükleotit değişikliklerini tespit etmek için kullanılan benzersiz bir yöntemdir. Diğer benzer yöntemlerden daha hızlı ve daha özel bir tanım sağlar. Yöntem, mutasyonun dayandığı bölgeye spesifik primatların bağlanmasına dayanmaktadır. PCR karışımındaki primer ve DNA şablonu arasında bir eşleşme bulunması, bir mutasyon olup olmadığını gösterir. İncelenen örnekte mutasyon varsa, mutasyon-spesifik bölge için amplifikasyon pozitifdir; Mutasyon yoksa, bant görünmez.

Primer G (mutant alel bağlayıcı primeri); 5' - CAACCAGGAGCACCAAAGG - 3' kullanıldı. Bu primerler 121 bp'lik bir PCR ürünü ile sonuçlanır. SEPP1 geni için PCR karışımı Tablo I'de verilmiştir. Her bir örnek için iki PCR tüpü hazırlanmıştır. Ortak primer, her iki tüpe, primer A sadece birinci tüpe, primer G ise sadece ikinci tüpe pipetlenmiştir. Normal homozigot bireylerde (AA genotipi) amplifikasyon katyonu, sadece ilk tüpe (A tüpünde), mutant homozigot bireylerde (GG genotipi),

sadece ikinci tüpteki(G tüpünde), amplifikasyon katyonunda amplifiye edilir, heterozigot bireylerde (AG genotipi) (Hem A hem de G tüpünde).

**Tablo 6:** SEPP1 (rs3877899) genetik PCR karışımı(son hacim 25 µl)

	molaritede Stok solüsyonu	Çalışılan çözeltinin molaritesi	Son molarite
PCR Buffer	10X	—	1X
Primers C, A, Common	100 µM	10 µM	0.4 µM
dNTPs	100 mM	2 mM	0.2 mM
Taq Polymerase	5U/µM	—	1 U
DNA	—	—	~50ng

**Tablo 7:** SEPP1 geninin elektroforezi sonrası oluşan bantlar

Amplifikasyon —PCR ürünü	Normal homozigot (AA)		Heterozigot (AG)		Mutant homozigot (GG)	
	A tip	G tip	A Tip	G Tip	A Tip	G Tip
Selenoprotein P1 (121 bç)	—		—	—		—

SEPP1 geninin amplifikasyon sıcaklıkları; PCR koşulları şu şekilde olmuştur: 5 dakika boyunca 95 °C 'de başlangıç denatürasyonu, ardından 30 saniye boyunca 94 °C 'de 35 döngü denatürasyonu, 30 saniye 50 °C 'de primer bağlanması ve 30 saniye boyunca 72 °C 'de uzama. Son amplifikasyon uzantısı 5 dakika 72 °C 'de gerçekleştirilmiştir. Amplifite edilmiş PCR ürünleri, 1x Tris borat EDTA tamponu içinde% 3 agaroz jeli üzerinde ayrılmış, ardından etidyum bromür solüsyonu ile boyanmıştır. rs3877899 genotipleri ultraviyole ışığı altında görselleştirme ile tanımlanmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

Hastaların analizi ve kontrol değerleri için SPSS İstatistiki 17.0 programı kullanıldı. SEPP1 genine ait rs3877899'nin genotip ve allel dağılımları pearson'un Ki kare testi ile değerlendirildi. Referans genotip ve allele göre riskli olabileceği düşünülen genotiplerin ve allellerin hastalık üzerine etkisi incelenirken her iki genotipe ve diğer allele ilişkin olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralıklı (GA) hesaplanmıştır. rs3877899 ait genotiplerin dağılımları, Hardy-weinberg denklemini sağlayıp sağlamadığı kontrol edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin analizi Mann-Whitney U testi ve t testi ile yapıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. İki taraflı bir p değeri  $\leq 0.05$ , istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### Çalışmaya

64 sağlıklı gebe ile 72 GDM tanısı konan gebeden oluşan bireyler dahil edildi. Tablo 8’de belirtilen hastaların GDM grubunun yaş ortalama değerleri ( $33.96 \pm 5.54$ ) ile kontrol grubunun yaş ortalama değerleri  $34.27 \pm 4.37$  benzer bulundu. Tablo 8’da verilen parametreler yaş, vücut kitle indeksi, doğum haftası, fetal boy değerleri incelendiğinde kontrol ve GDM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak GDM grubunda fetüsün kilosu kontrol grubuna göre yüksek ( $p < 0.001$ ) olduğunu saptadık.

**Tablo 8.** Çalışma gruplarına ait karakteristik özelliklerin ortalama ve standart sapma değerleri

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>GDM Grubu</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>34.27±4.37</b>	<b>33.96 ± 5.54</b>
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29.00±0.33</b>	<b>30.15±3.50</b>
<b>Doğum Haftası</b>	<b>38.13±0.65</b>	<b>38.26±0.96</b>
<b>Fetal Kilo (gram)</b>	<b>2789±186</b>	<b>3268±432***</b>
<b>Fetal Boy (cm)</b>	<b>49.92±0.86</b>	<b>50.12±1.56</b>

**\*\*\*p<0.001**

Tablo 9’ da verilen parametreler açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri incelendiğinde GDM gruplarında sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu (  $***p < 0.001$ ) bulundu. HbA1c, GDM grubunda açlık insülini, açlık glikozu ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla  $r = 0.515$ ,  $p = 0.01$ ;  $r = 0.331$ ,  $p = 0.01$ ;  $r = 0.591$ ,  $p = 0.01$ ).

**Tablo 9:** Gruplara ait açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c ortalama ve standart sapma değerleri

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>GDM Grubu</b>
<b>Açlık Kan Şekeri (mg/dL)</b>	<b>80.86±5.14</b>	<b>90.18±18.93***</b>
<b>Açlık İnsülin (nmol/l)</b>	<b>5.22±1.54</b>	<b>11.68±4.91***</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>1.16±0.51</b>	<b>2.61±1.36***</b>
<b>HBA1c (%)</b>	<b>4.67±0.51</b>	<b>5.31±0.37***</b>
<b>50 gr OGTT (mg/dL)</b>	<b>121.26±7.86</b>	<b>159.26±12.98**</b>

**\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001**

Tablo 10' da verilen parametreler HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit ortalama değerleri incelendiğinde kontrol ve GDM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, total kolesterol GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (\*p<0.05) saptanmıştır. Ayrıca Total kolesterol LDL-kolesterol ve trigliserit ile pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla r = 0.904, p = 0.01; r = 0.533, p = 0.01).

**Tablo 10.** Gruplara ait HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit ortalama ve standart sapma değerleri

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>GDM Grubu</b>
<b>HDL-kolesterol (mg/dL)</b>	<b>62.07±12.42</b>	<b>62.44±13.52</b>
<b>LDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	<b>140.82±35.86</b>	<b>144.31±30.99</b>
<b>T. Kolesterol (mg/dL)</b>	<b>229.35±42.29</b>	<b>242.48±39.22*</b>
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	<b>195.74±75.18</b>	<b>199.82±73.99</b>

**\*p<0.05**

GDM'li 72 kadında ve 64 kontrol olgusunda SEPP1 (rs3877899) gen polimorfizmi başarılı bir şekilde genotiplenmiştir. GDM'li ve gebe sağlıklı kadınlarda gözlenen SEPP1 (rs3877899) genotipleri ve allellerinin sıklıkları Tablo 11' de gösterilmiştir. GDM'li gebelerde AA, GA ve GG genotiplerinin sıklığı% 28,% 43 ve% 29 olarak bulundu. Sağlıklı gebelerde sırasıyla % 24,% 50 ve% 26. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, GDM'li ve sağlıklı gebeler arasında SEPP1 genotipleri ve allellerinin dağılımının anlamlı farklılık göstermediğini belirlendi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 11.** GDM hasta grubu ile sağlıklı gebe kontrol grubunda SEPP1 (rs3877899) gen polimorfizminde genotip ve allel frekansları dağılımları

Gen	GDM Hasta Grubu n (%)	Sağlıklı Gebe Kontrol Grubu n (%)	<i>p</i>	OR (CI 95%)
<b>SePP1 polimorfizm</b>	<b>72</b>	<b>64</b>		
<b>Genotip</b>				
AA	20 (28)	14 (24)		1
GA	31 (43)	35 (50)	0.261	1.613 (0.699-3.724)
GG	21 (29)	15 (26)	0.967	1.020 (0.394-2.643)
<b>Allel</b>				
A	71 (49)	63 (49)		1
G	73(51)	65 (51)	0.989	1.003 (0.623-1.616)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GDM ilk kez gebelik esnasında fark edilip gebelik sona erdikten sonra genellikle düzelir. Bu hastalık metabolik faktörlerle ilişkili olsa da yakın zamandaki çalışmalar GDM için duyarlılığı etkileyen çeşitli çevresel-genetik risk faktörleri olabileceğini ve moleküler mekanizmaların belirsizliğini koruduğunu göstermiştir. Selenoprotein P (insanlarda SEPP1 geni tarafından kodlanan) esas olarak, karaciğer tarafından üretilen bir hepatokindir. Selenoprotein P selenyum homeostazında selenyum kaynağı proteini olarak hizmet eder. Selenoprotein P bir hepatokindir ve hepatokinlerin rolü GDM'nin patofizyolojisinde belirsizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, selenoprotein P, fibroblast büyüme faktörü-21 ve fetuin-A gibi bazı hepatokinlerin, dolaşım düzeylerinin değişmemesine rağmen GDM' nin patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Altinova , Iyidir , Ozkan , Ors ve ark., 2015, Stein , Stepan , Kratzsch , Verlohren et al., 2010). Bildiğimiz dahilinde literatürde selenoprotein gen polimorfizmi ile gestasyonel diabetes mellitus riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada SEPP1 gen polimorfizmlerini ve GDM riski araştırılmıştır. Çalışmada SEPP1 polimorfizminin popülasyonumuzdaki GDM riskini değiştirmediği gibi GDM gebeliklerinde fetüs ağırlığı, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, açlık glikozu ve total kolesterol düzeylerinin sağlıklı gebe kadınlara göre daha yüksek olduğunu saptanılmıştır.

SNP, in vivo olarak selenyum ve SEPP ekspresyon seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. Selenoprotein sentezi yüksek oranda selenyum kaynaklı besinle beslenmeye bağlıdır. Bu nedenle burada tarif edilen SNP' lerin etkisi, Se alımı ile değiştirilmelidir. Gelecekteki çalışmalarda, selenoprotein SNP'lerinin genotipinin belirlenmesi, Se durumunun ölçümü ile birleştirilmelidir. Selenyum metabolizmasında var olan gen polimorfizmi ve diyetle alımı arasındaki bu etkileşimler, metabolik hastalıkların ve GDM' nin bir risk faktörü olarak araştırılmalıdır.

SEPP, hem Se taşıma hem de antioksidan olarak işlev görür. Selenoprotein P'nin insülin sinyalini bozarak insülin direncini ve hiperglisemiyi indüklediği gösterilmiştir. Tip 2 DM'de selenoprotein düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili çelişkili sonuçlar vardır. Hepatokinlerin gestasyonel diyabet patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, son çalışmalar, Tip 2 diabetes

mellitusta selenoprotein P düzeylerindeki değişikliklerin, insülin direnci, diyabetik komplikasyonlar ve inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Misu et al., 2010, Roman , Lapolla , Jitaru , Sechi et al., 2010). Literatürde, dolaşımdaki SEPP ve mRNA seviyeleri üzerinde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, selenoprotein P gen polimorfizmlerini araştıran sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. SEPP1 gen polimorfizmi kolorektal, meme ve prostat kanserinde incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğu SEPP' nin antioksidan özellikleri ile ilgilidir. SEPP1'deki rs3877899, selenoprotein konsantrasyonlarını ve plazma, eritrositler ve lenfositler ve plazma SEPP izoformlarındaki aktiviteleri modüle eder ve bu polimorfizmlerin dokularda Se aktarımını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Meplan ve arkadaşları rs3877899 (SEPP1) genotipinin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Meplan , Dragsted , Ravn-Haren , Tjønneland et al., 2013). SEPP1 geni tarafından kodlanana SEPP, SEPP1'deki genetik varyasyonların bazı metabolik fenotipler ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Spesifik olarak, rs28919926 ve rs146125471 polimorfizmleri, akut insülin yanıtıyla ve rs16872762 polimorfizmi açlık insülin seviyesi ile ilişkilidir. Öte yandan, üç farklı etnik grubu içeren bir meta analizde, rs13154178 polimorfizmi, açlık glikoz seviyesi ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Akbaba ve arkadaşları, yapmış olduğu araştırmada sonuçlar GDM grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bir rs13154178 polimorfizmi tespit edilmiş ve gebe Türk kadınlarında GDM' ye rs13154178 polimorfizminin olası bir yatkınlığı olduğunu düşündürmektedir (Akbaba , Akbaba , Sahin ve Kara, 2018, Hellwege , Palmer , Ziegler , Langefeld et al., 2014). Bir başka çalışmada ise rs3877899 (SEPP1) 'in bir başka hormona bağımlı kanser olan prostat kanseri riski olduğu bulunmuştur (Cooper , Adami , Grönberg , Wiklund et al., 2008). Ayrıca *SEPP1* varyantın (rs3877899)'un, tioredoksin redüktaz aktivitesi ile ve aynı zamanda glutatyon peroksidaz 1 (GPX1) aktivitesiyle de ilişkili olduğu, ancak peroksit yüklemesinden sonra DNA hasarı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Hellwege et al., 2014, Karunasinghe et al., 2012). Çalışmamızda GDM' li gebelerde AA, GA ve GG genotiplerinin sıklığının sağlıklı gebelik oranları ile aynı olduğu saptanmıştır. GDM olan ya da olmayanlar arasında SEPP1 genotipleri ve allellerinin dağılımı anlamlı olarak farklı değildi.

Araştırmamızın başlıca sınırlamalarından birinin, analizlerimizin istatistiksel gücünü etkilemiş olabilecek küçük örneklem büyüklüğü olduğu unutulmamalıdır.



Çalışmamızın bir başka kısıtlaması da aynı merkezdeki hastaların seçilmesidi. Ancak farklı merkezlerden seçilen daha büyük popülasyonla daha ileri bir çalışma ortaya konulabilir. Ayrıca yapmış olduğumuz çalışma anneler ve onların kendi çocuklarında SEPP1 gen polimorfizm ve plazma / serum SeP ve selenyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için tasarlanmamıştır.

SEPP, glikoz metabolizmasında ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynasa da SEPP1 polimorfizmi popülasyonumuzda GDM oluşumunu değiştirmemiştir. GDM'nin etiopatogenezinde farklı mekanizmalar bulunabilir. Bununla birlikte, daha büyük popülasyonlarda daha ileri çalışmalar sonucu bu durum açıklığa kavuşturulabilir. Çünkü yapılan bu çalışma Türk kadınlarında SEPP1 (rs3877899) polimorfizminin gestasyonel diyabet gelişiminde herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

## KAYNAKLAR

- Akbaba, G, Akbaba, E, Sahin, C & Kara, M 2018. The Relationship Between Gestational Diabetes Mellitus And Selenoprotein-P Plasma 1 (Sepp1) Gene Polymorphisms. *Gynecological Endocrinology*, 1-4.
- Akgöl, E, Abuşoğlu, S, Gün, F D & Ünlü, A 2017. Prevalence Of Gestational Diabetes Mellitus According To The Different Criterias. *Turkish Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 14, 18.
- Al-Taie, O H, Uceyler, N, Eubner, U, Jakob, F, *Et Al.* 2004. Expression Profiling And Genetic Alterations Of The Selenoproteins Gi-Gpx And Sepp In Colorectal Carcinogenesis. *Nutrition And Cancer*, 48, 6-14.
- Altinova, A E, Iyidir, O T, Ozkan, C, Ors, D, *Et Al.* 2015. Selenoprotein P Is Not Elevated In Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 31, 874-876.
- Arbogast, S & Ferreiro, A 2010. Selenoproteins And Protection Against Oxidative Stress: Selenoprotein N As A Novel Player At The Crossroads Of Redox Signaling And Calcium Homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12, 893-904.
- Aroda, V, Christophi, C, Edelstein, S, Zhang, P, *Et Al.* 2015. The Effect Of Lifestyle Intervention And Metformin On Preventing Or Delaying Diabetes Among Women With And Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100, 1646-1653.
- Arthur, J, Brown, K, Fairweather-Tait, S & Crews, H 1997. Dietary Selenium: Why Do We Need It And How Much Is Enough? *Nutrition & Food Science*, 97, 225-228.
- Aydemir, B, Kızıler, A R, Cinemre, F B, Cinemre, H, *Et Al.* 2015. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Plazma Viskozitesi Ile Bazı Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki.
- Beken, S, İyidir, Ö T, Önal, E, Altinova, A E, *Et Al.* 2013. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Gebelik Öncesi Vücut Ağırlığının Yenidoğanın Doğum Ağırlığına Etkisinin İncelenmesi. *Gazi Medical Journal*, 24.

- Brigelius-Flohe, R, Aumann, K-D, Blöcker, H, Gross, G, *Et Al.* 1994. Phospholipid-Hydroperoxide Glutathione Peroxidase. Genomic Dna, Cdna, And Deduced Amino Acid Sequence. *Journal Of Biological Chemistry*, 269, 7342-7348.
- Brown, K M & Arthur, J 2001. Selenium, Selenoproteins And Human Health: A Review. *Public Health Nutrition*, 4, 593-599.
- Buchanan, T A, Xiang, A, Kjos, S L & Watanabe, R 2007. What Is Gestational Diabetes? *Diabetes Care*, 30, S105-S111.
- Buchanan, T A & Xiang, A H 2005. Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal Of Clinical Investigation*, 115, 485-491.
- Burk, R F 2002. Selenium, An Antioxidant Nutrient. *Nutrition In Clinical Care*, 5, 75-79.
- Burk, R F & Hill, K E 2009. Selenoprotein P—Expression, Functions, And Roles In Mammals. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-General Subjects*, 1790, 1441-1447.
- Burtis, C A, Ashwood, E R & Burns, D E 2006. Tietz Textbook Of Clinical And Molecular Diagnosis. Elsevier.
- Cabaraux, J-F, Dotreppe, O, Hornick, J-L, Istasse, L, *Et Al.* 2007. Les Oligo-Éléments Dans L'alimentation Des Ruminants: État Des Lieux, Formes Et Efficacité Des Apports Avec Une Attention Particulière Pour Le Sélénium. *Cra-W-Fourrages Actualités 2007*, 28-36.
- Calvo, A, Xiao, N, Kang, J, Best, C J, *Et Al.* 2002. Alterations In Gene Expression Profiles During Prostate Cancer Progression: Functional Correlations To Tumorigenicity And Down-Regulation Of Selenoprotein-P In Mouse And Human Tumors. *Cancer Research*, 62, 5325-5335.
- Cengiz, Ş E. 2015. *Gestasyonel Diyabetli Bireylerin Diyete Uyumu Ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi*. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Cooper, M L, Adami, H-O, Grönberg, H, Wiklund, F, *Et Al.* 2008. Interaction Between Single Nucleotide Polymorphisms In Selenoprotein P And Mitochondrial Superoxide Dismutase Determines Prostate Cancer Risk. *Cancer Research*, 68, 10171-10177.
- Coustan, D R 2016. Recurrent Gdm And The Development Of Type 2 Diabetes Have Similar Risk Factors. Springer.

- Cox, A J, Lehtinen, A B, Xu, J, Langefeld, C D, *Et Al.* 2013. Polymorphisms In The Selenoprotein S Gene And Subclinical Cardiovascular Disease In The Diabetes Heart Study. *Acta Diabetologica*, 50, 391-399.
- Crowther, C A, Hiller, J E, Moss, J R, Mcphee, A J, *Et Al.* 2005. Effect Of Treatment Of Gestational Diabetes Mellitus On Pregnancy Outcomes. *New England Journal Of Medicine*, 352, 2477-2486.
- Çavuşoğlu, C. 2009. *Gestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Oksidatif Stres Durumu, Tnf- A Ve Il-6 Düzeyleri.* Uzmanlık Tezi,.
- Çaylak, E 2011. Hayvan Ve Bitkilerde Oksidatif Stres Ile Antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9, 73-83.
- Çetin, C & Demir, C 2015. Gebelikte Gestasyonel Diyabet Taraması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24, 348-354.
- Eberle, B & Haas, H 1993. Purification Of Selenoprotein Ph From Human Plasma. *Journal Of Trace Elements And Electrolytes In Health And Disease*, 7, 217-221.
- Erçin, U. 2010. *Koroner Arter Hastalığında Kanda Oksidatif Stres Parametreleri Ve Selenyum Düzeylerinin Kinik Bugularla İlişkisi.* Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Fairweather-Tait, S J, Collings, R & Hurst, R 2010. Selenium Bioavailability: Current Knowledge And Future Research Requirements-. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 91, 1484s-1491s.
- Gonzalez-Moreno, O, Boque, N, Redrado, M, Milagro, F, *Et Al.* 2011. Selenoprotein-P Is Down-Regulated In Prostate Cancer, Which Results In Lack Of Protection Against Oxidative Damage. *The Prostate*, 71, 824-834.
- Gümüştaş, K & Atukeren, P 2008. Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. *İü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 329-40.
- Gürel, C. 2008. *. Gestasyonel Diyabet Tanısında Homeostatik Insulin Sensitivite İndekslerinin Kullanımı Ve Sonuçlarınının 100 Gram Oral Glikoz Tolerans Testi İle Karşılaştırılması* Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi.

- Harlev, A & Wiznitzer, A 2010. New Insights On Glucose Pathophysiology In Gestational Diabetes And Insulin Resistance. *Current Diabetes Reports*, 10, 242-247.
- Hellwege, J N, Palmer, N D, Ziegler, J T, Langefeld, C D, *Et Al.* 2014. Genetic Variants In Selenoprotein P Plasma 1 Gene (Sepp1) Are Associated With Fasting Insulin And First Phase Insulin Response In Hispanics. *Gene*, 534, 33-39.
- Hill, K E, Wu, S, Motley, A K, Stevenson, T D, *Et Al.* 2012. Production Of Selenoprotein P (Sepp1) By Hepatocytes Is Central To Selenium Homeostasis. *Journal Of Biological Chemistry*, Jbc. M112. 421404.
- Karagiannis, T, Bekiari, E, Manolopoulos, K, Paletas, K, *Et Al.* 2011. Gestational Diabetes Mellitus: Why Screen And How To Diagnose. *Hippokratia*, 15, 187.
- Karakurt, F 2009. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Ve Tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 26, 134.
- Karaman, A, Bayram, F, Gundogan, K, Ozsan, M, *Et Al.* 2012. Prevalence Of Diabetes Mellitus And Glucose Metabolism Disorders In The First Degree Relatives Of Type 2 Diabetic Patients. *Bratislavske Lekarske Listy*, 113, 361-367.
- Karcaaltincaba, D, Kandemir, O, Yalvac, S, Güvendag-Guven, S, *Et Al.* 2009. Prevalence Of Gestational Diabetes Mellitus And Gestational Impaired Glucose Tolerance In Pregnant Women Evaluated By National Diabetes Data Group And Carpenter And Coustan Criteria. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*, 106, 246-249.
- Kargün, S. 2015. *Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan Bireylerde Mif, Fgf-23, Fetuin-A, Hs-Crp Moleküllerinin Kardiyovasküler Risk Faktörleri Olarak Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi
- Karunasinghe, N, Han, D Y, Zhu, S, Yu, J, *Et Al.* 2012. Serum Selenium And Single-Nucleotide Polymorphisms In Genes For Selenoproteins: Relationship To Markers Of Oxidative Stress In Men From Auckland, New Zealand. *Genes & Nutrition*, 7, 179.
- Kaya, H. 2007. *Gebelerde Gestasyonel Diabetes Mellitus Taramasında Bozulmuş Açlık Glikozunun Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü.

- Kılınçarslan, G. 2015. *DeneySEL Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem Ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi*. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kong, F-J, Ma, L-L, Chen, S-P, Li, G, *Et Al.* 2016. Serum Selenium Level And Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Nutrition Journal*, 15, 94.
- Kopp, T I, Outzen, M, Olsen, A, Vogel, U, *Et Al.* 2018. Genetic Polymorphism In Selenoprotein P Modifies The Response To Selenium-Rich Foods On Blood Levels Of Selenium And Selenoprotein P In A Randomized Dietary Intervention Study In Danes. *Genes & Nutrition*, 13, 20.
- Kumru, S 2014. Gebelik Diyabetinde Tarama Ve Tanı Testleri: Güncel Durum. *Cilt 22 | Sayı 1 | Nisan 2014*, 22, 42-52.
- Kürklü, N S & Ayaz, A 2015. D Vitamini Ve Gestasyonel Diyabet. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4, 454-467.
- Landon, M B, Spong, C Y, Thom, E, Carpenter, M W, *Et Al.* 2009. A Multicenter, Randomized Trial Of Treatment For Mild Gestational Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 361, 1339-1348.
- Liu, J, Srinivasan, P, Pham, D N & Rozovsky, S 2012. Expression And Purification Of The Membrane Enzyme Selenoprotein K. *Protein Expression And Purification*, 86, 27-34.
- Mao, J & Teng, W 2013. The Relationship Between Selenoprotein P And Glucose Metabolism In Experimental Studies. *Nutrients*, 5, 1937-1948.
- Mehdi, Y, Hornick, J-L, Istasse, L & Dufrasne, I 2013. Selenium In The Environment, Metabolism And Involvement In Body Functions. *Molecules*, 18, 3292-3311.
- Mehta, S L, Mendeleev, N, Kumari, S & Li, P A 2013. Overexpression Of Human Selenoprotein H In Neuronal Cells Enhances Mitochondrial Biogenesis And Function Through Activation Of Protein Kinase A, Protein Kinase B, And Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element-Binding Protein Pathway. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*, 45, 604-611.

- Méplan, C, Crosley, L K, Nicol, F, Beckett, G J, *Et Al.* 2007. Genetic Polymorphisms In The Human Selenoprotein P Gene Determine The Response Of Selenoprotein Markers To Selenium Supplementation In A Gender-Specific Manner (The Selgen Study). *The Faseb Journal*, 21, 3063-3074.
- Meplan, C, Dragsted, L O, Ravn-Haren, G, Tjønneland, A, *Et Al.* 2013. Association Between Polymorphisms In Glutathione Peroxidase And Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, Hrt Use And Breast Cancer Risk. *Plos One*, 8, E73316.
- Metin, S 2017. Gestasyonel Diyabette Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-Büsbid*, 2.
- Misu, H, Ishikura, K, Kurita, S, Takeshita, Y, *Et Al.* 2012. Inverse Correlation Between Serum Levels Of Selenoprotein P And Adiponectin In Patients With Type 2 Diabetes. *Plos One*, 7, E34952.
- Misu, H, Takamura, T, Takayama, H, Hayashi, H, *Et Al.* 2010. A Liver-Derived Secretory Protein, Selenoprotein P, Causes Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 12, 483-495.
- Moghadaszadeh, B & Beggs, A H 2006. Selenoproteins And Their Impact On Human Health Through Diverse Physiological Pathways. *Physiology*, 21, 307-315.
- Molnar, J, Garamvolgyi, Z, Herold, M, Adanyi, N, *Et Al.* 2008. Serum Selenium Concentrations Correlate Significantly With Inflammatory Biomarker High-Sensitive Crp Levels In Hungarian Gestational Diabetic And Healthy Pregnant Women At Mid-Pregnancy. *Biological Trace Element Research*, 121, 16-22.
- Nadal, A, Alonso-Magdalena, P, Soriano, S, Roperro, A B, *Et Al.* 2009. The Role Of Oestrogens In The Adaptation Of Islets To Insulin Resistance. *The Journal Of Physiology*, 587, 5031-5037.
- Newhart, A, Rafalska-Metcalf, I U, Yang, T, Joo, L M, *Et Al.* 2013. Jbc Papers In Press. Published On May 20, 2013 As Manuscript M113. 473181.
- Orak, E, Anardag, R X & Orak, H 2000. Selenyum Ve Kalp Hastalıkları Ile İlişkisi.
- Orhan, O. 2011. *Glutasyon S- Transferaz Gen Polimorfizmi Ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Ile İlişkisi* Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

- Ostadalova, I 2012. Biological Effects Of Selenium Compounds With A Particular Attention To The Ontogenetic Development. *Physiological Research*, 61, S19.
- Özcan, O, Erdal, H, Çakırca, G & Yönden, Z 2015. Oksidatif Stres Ve Hücre İçi Lipit, Protein Ve Dna Yapıları Üzerine Etkileri. *Journal Of Clinical And Experimental Investigations*, 6.
- Özkaya, M O & Köse, S A 2014. Gestasyonel Diyabet: Güncel Durum. *Perinatoloji Dergisi*, 22, 105-109.
- Papp, L V, Holmgren, A & Khanna, K K 2010. Selenium And Selenoproteins In Health And Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12, 793-795.
- Pazarbaşı, İ 2015. Sağlıklı Bireylerde Bitter Çikolatanın Kan Glikoz Ve İnsülin Düzeyleri Üzerine Etkisi.
- Penney, K L, Li, H, Mucci, L A, Loda, M, *Et Al.* 2013. Selenoprotein P Genetic Variants And Mrna Expression, Circulating Selenium, And Prostate Cancer Risk And Survival. *The Prostate*, 73, 700-705.
- Rayman, M P 2009. Selenoproteins And Human Health: Insights From Epidemiological Data. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-General Subjects*, 1790, 1533-1540.
- Riaz, M & Mehmood, K T 2012. Selenium In Human Health And Disease: A Review. *Journal Of Postgraduate Medical Institute (Peshawar-Pakistan)*, 26.
- Roman, M, Lapolla, A, Jitaru, P, Sechi, A, *Et Al.* 2010. Plasma Selenoproteins Concentrations In Type 2 Diabetes Mellitus—A Pilot Study. *Translational Research*, 156, 242-250.
- Rosenfeld, L 2002. Insulin: Discovery And Controversy. *Clinical Chemistry*, 48, 2270-2288.
- Rotruck, J, Swanson, A, Pope, A, Hoekstra, W, *Et Al.* Relationship Of Selenium To Gsh Peroxidase. *Federation Proceedings*, 1972. Federation Amer Soc Exp Biol 9650 Rockville Pike, Bethesda, Md 20814-3998, A691-&.
- Sağlam, E, Saruhan, N & Çanakçı, C F 2014. Hamilelik Ve Periodontal Hastalık.
- Satman, İ, İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S. & Dınççağ, N. 2013. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 7. *Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği*



*Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 7.*

- Sidarala, V. 2016. *Mechanisms Of Pancreatic Beta Cell Dysfunction In Diabetes.* Wayne State University.
- Stein, S, Stepan, H, Kratzsch, J, Verlohren, M, *Et Al.* 2010. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels In Gestational Diabetes Mellitus In Relation To Insulin Resistance And Dyslipidemia. *Metabolism, 59, 33-37.*
- Steinbrecher, A, Méplan, C, Hesketh, J, Schomburg, L, *Et Al.* 2010. Effects Of Selenium Status And Polymorphisms In Selenoprotein Genes On Prostate Cancer Risk In A Prospective Study Of European Men. *Cancer Epidemiology And Prevention Biomarkers, Cebp. 0364.2010.*
- Şen, E, Yağcan, H, Dönmez, S, Sevil, Ü, *Et Al.* 2008. Gestasyonel Diyabet Ve Hemşirelik Bakım Yönetimi. *Journal Of Gynecology And Obstetrics, 22, 140-146.*
- Tonguç, M. 2015. *Yeni Ve Eski Kriterlere Gore Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevakans Çalışması Ve İki Saatlik Glikoz Tolerans Testinin Terkrarlanabilirliğinin Değerlendirilmesi.* Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi.
- Ural, A 2016. Gestasyonel Diabetes Mellitus Ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6, 120-127.*
- Wang, X, Wu, H, Long, Z, Sun, Q, *Et Al.* 2016. Differential Effect Of Se On Insulin Resistance: Regulation Of Adipogenesis And Lipolysis. *Molecular And Cellular Biochemistry, 415, 89-102.*
- Whiting, P, Kalansooriya, A, Holbrook, I, Haddad, F, *Et Al.* 2008. The Relationship Between Chronic Glycaemic Control And Oxidative Stress In Type 2 Diabetes Mellitus. *British Journal Of Biomedical Science, 65, 71-74.*
- Yamashita, H, Shao, J & Friedman, J E 2000. Physiologic And Molecular Alterations In Carbohydrate Metabolism During Pregnancy And Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Obstetrics And Gynecology, 43, 87-98.*
- Yan, M, Mehta, J L, Zhang, W & Hu, C 2011. Lox-1, Oxidative Stress And Inflammation: A Novel Mechanism For Diabetic Cardiovascular Complications. *Cardiovascular Drugs And Therapy, 25, 451.*

- Yang, S, Hwang, S, Choi, H, Yoo, H, *Et Al.* 2011. Serum Selenoprotein P Levels In Patients With Type 2 Diabetes And Prediabetes: Implications For Insulin Resistance, Inflammation, And Atherosclerosis. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, E1325-E1329.
- Yao, H-D, Wu, Q, Zhang, Z-W, Li, S, *Et Al.* 2013. Selenoprotein W Serves As An Antioxidant In Chicken Myoblasts. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-General Subjects*, 1830, 3112-3120.
- Yücel, A, Cinemre, F B, Cinemre, H, Yüksel, M A, *Et Al.* 2017. Is There A Relationship Between Selenoprotein P1 (Sepp1) Gene Polymorphism And Gestational Diabetes Mellitus In Turkish Women. *Journal Of Human Rhythm*, 3, 56-61.
- Zhao, F-Q & Keating, A F 2007. Functional Properties And Genomics Of Glucose Transporters. *Current Genomics*, 8, 113-128.

## EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurulu Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/04/2015-4282



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/ 66  
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Birsen AYDEMİR  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı

İlişi : 17.03.2015 tarihli ve 66 sayılı düzeltme başvurunuz

Destekleyicisi olduğunuz "Selenoprotein P (SEPP 1) Polimorfizmi ve Gestasyonel Diyabet Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr. Pelin TANYERİ  
Etik Kurulu Başkanı

EK :  
01.04.2015 tarih ve 2 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik  
İmza Aslı ile Aynıdır.  
..03/04..2015.

Füheyde KAÇAL  
Etik Kurul Sekr.

Evrak Doğrulama İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BELSM79M>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ayşe YÜCEL

Doğum yeri ve tarihi: Selim/KARS 25.05.1990

Uyruğu: Türkiye cumhuriyeti vatandaşı

Medeni durumu: Bekâr

İletişim adresi: Karakale Köyü selim/Kars

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitim durumu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Biyofizik yüksek lisans

Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Biyoloji Öğretmenliği

Aydın Cumhuriyet Lisesi

Atatürk pansiyonlu ilköğretim okulu selim

Karakale köyü ilköğretim okulu

### III- Ünvanları

### IV- Mesleki Deneyimi

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları

Is There A Relationship Between Selenoprotein P1 (Sepp1) Gene Polymorphism And Gestational Diabetes Mellitus In Turkish Women Ayşe Yücel, Fatma Behice Cinemre, Hakan Cinemre, M. Aytaç Yüksel , Abdullah Tüten , Nevin Yılmaz

<http://dergipark.gov.tr/http-dergipark-gov-tr-johr/issue/28442/303141>

### VII- Bilimsel Etkinlikleri Aldığı burslar Ödüller Projeleri Verdiği konferans ya da seminerler Katıldığı paneller

Cinemre FB, Cinemre H, Aydemir B, Yüksel MA, Tuten A, Akdemir N, Yılmaz N, Kızıler AR, Erdoğan E, Yucel A, Madazlı R. "Evaluation of some biochemical

parameters in pathogenesis of gestational diabetes” P-24, 36-37, The 2nd International Congress on Women Researches: Multi-Disiplinary Point of View for Empowering Women Congress (ICWOR), Sakarya University Culture and Congress Center, Sakarya, Turkey, 11-13 December 2015.

Yücel A, Erdoğan E, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyaşar T, Yıldız M, Tüten A, Kızıler AR, Yılmaz N. “The role of circulating selenium and selenoprotein-P (SeP) levels in gestational diabetes mellitus” P 28, Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress 8 (1): 517-518, 6<sup>th</sup> World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey, 24-27 May 2016.

Yücel A, Serinkan Cinemre FB, Erdoğan E, Cinemre H, Tüten A, Yüksel MA, Yılmaz N, Bahtiyar N, Kızıler AR, Aydemir B. “The Relationship Between Selenoprotein P1(rs3877899) Polymorphism with Maternal Plasma Selenoprotein P Levels in Gestational Diabetes Mellitus” PP17, International Meeting on Education and Research in Health Sciences (IMER-HS) Sultanahmet–İstanbul November 3-5, 2017.

Yücel A, Serinkan Cinemre FB, Bahtiyar N, Cinemre H, Tüten A, Yüksel MA, Yılmaz N, Kızıler AR, Gulyasar T, Yıldız M, Aydemir B. “Selenoprotein P1 (rs3877899) Polymorphism and the Maternal Selenium Levels in Gestational Diabetes Mellitus” (Oral Presentation) OP66, Trakya University, Institute of Health Sciences Association of Thrace Universities 1<sup>st</sup> International Health Sciences Congress, Edirne, Turkey, 23-25 November, 2017.

**Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yücel A, ark. "Selenyum ve selenoproteinlerin insan sağlığında önemi" , P-23, s 44, 2. Ulusal Tıp Kongresi, Geleceğin Tıbbi, SAU Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 18-20 Nisan 2015.

Cinemre FB, Aydemir B, Cinemre H, Yücel A, ark. "D vitamininin yeni keşfedilen rolleri", P-7, s 28, 2. *Ulusal Tıp Kongresi, Geleceğin Tıbbı*, SAU Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 18-20 Nisan 2015.

Cinemre FB, Kaçal Z, Akdemir R, Ağaç MT, Cinemre H, Karacan A, Yücel A, Erdoğan E, Yazar H, Aydemir B. "Tıp Fakültesi öğrencilerinde Sınav Stresi Oksidatif Strese Yol açar mı?" , P-8, s 29, 2. *Ulusal Tıp Kongresi, Geleceğin Tıbbı*, SAU Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 18-20 Nisan 2015.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yüksel MA, Tüten A, Akdemir N, Yılmaz N, Yücel A, Madazlı R. "Türk toplumunda PON1(192) polimorfizmi ve gestasyonel diabetes mellitus arasındaki ilişki" P-60, s 193-194, 27. *Ulusal Biyofizik Kongresi* (Uluslararası katılımlı), İnönü Üniversitesi , Malatya, 29 Eylül-3 Ekim 2015.

Yücel A, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yüksel MA, Tüten A, Akdemir N, Yılmaz N, Gülyaşar T, Kızıler AR, Abalı R. "Gestasyonel diyabetes mellitusta kanda selenoprotein-P (Sel P) ile glikoz metabolizma parametreleri ilişkisi", P-59, s 191-192, 27. *Ulusal Biyofizik Kongresi* (Uluslararası katılımlı), İnönü Üniversitesi, Malatya, 29 Eylül-3 Ekim 2015.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyaşar T, Yıldız M, Tüten A, Yılmaz N, Kızıler AR, Yücel A. "Gestasyonel Diabetes Mellitusun Serum Bakır ve Demir Konsantrasyonlarına Etkisi" P12, s 42, IV. Eser Analiz Kongresi EsAn2016, Sakarya Üniversitesi, Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 19-22 Mayıs 2016.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyaşar T, Yıldız M, Tüten A, Yılmaz N, Kızıler AR, Yücel A. "Gestasyonel Diabetes Mellitusun Patogenezinde Çinko Elementinin Rolü" P11, s 41, IV. Eser Analiz Kongresi EsAn2016, Sakarya Üniversitesi, Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 19-22 Mayıs 2016.

Yücel A, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yüksel MA, Tüten A, Yılmaz N, Sevinç L. Gestasyonel diyabetes mellitus ve selenoprotein P1 polimorfizm ilişkisi.

Yeditepe Üniversitesi Biyoteknoloji Topluluğu Öğrenci Kongresi, 5. Genetik ve Biyomühendislik Günleri, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, 11-12 Şubat 2017.

Yücel A, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyaşar T, Yıldız M, Tüten A, Yüksel MA, Kızıler AR, Yılmaz N, Aydemir B. “Gestasyonel Diabetes Mellitusta Maternal Selenyum ve Selenoprotein P İlişkisi” P 33, Journal of Human Rhythm Suppl 2017, III. Ulusal Tıp Kongresi Geleceğin Tıbbi III, Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü, Kongre Merkezi, Sakarya, 6-8 Mayıs 2017.

### **VIII- Diğer Bilgiler Eğitim programı haricinde aldığı kurslar**

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi patch clamp kursu