

TC

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİYABETTE ChREBP VE SREBP-1c  
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURGÜL EROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. F. Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR

KONYA 2019

TC  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİYABETTE ChREBP VE SREBP-1c  
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURGÜL EROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. F. Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 191318004 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi 'Nurgül EROĞLU' nun "Gestasyonel Diyabette Chrebp ve Srebp-1c seviyelerinin değerlendirilmesi" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya, 28.11.2019

Tez Danışmanı

Doç. Dr. F. Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR  
NEÜ. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK  
NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D

Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA  
SÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 04/12/2019 tarih ve 24/05.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra  
NURULLAHOĞLU ATALIK

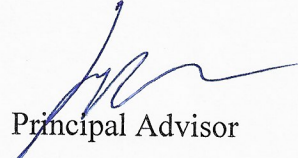
Enstitü Müdürü

İmzası

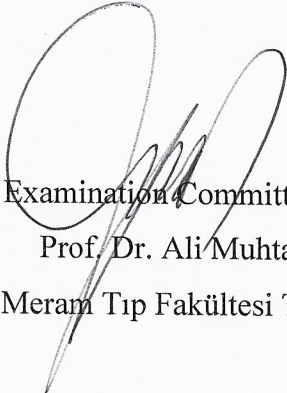
## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Evaluation of Chrebp and Srebp-1c levels in Gestational Diabetes**” by “**Nurgül EROĞLU**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of **Master of Science** in the Department of “**Tıbbi Biyokimya**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

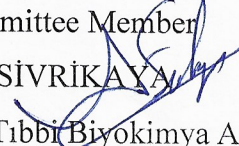
Konya, 28.11.2019

  
Principal Advisor

Doç. Dr. F. Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR  
NEÜ. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

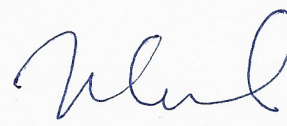
  
Examination Committee Member  
Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

NEÜ. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

  
Examination Committee Member  
Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

SÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

  
Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Director of Institute of Health Sciences

04.12.2019

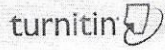
## BEYANAT

Bu tezin tamamının 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.

28.11.2019

Nurgül Eroğlu





Ödevler Öğrenciler Not Defteri Kutuphaneler Tavayın Tartışma Terahis

GÖRÜNTÜLENİYOR: ANASAYFA > BİYOKİMYA > GESTASYONEL DİYABETTE ChREBP VE SREBP-1c SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

### GESTASYONEL DİYABETTE ChREBP VE SREBP-1c SEVİYELER...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR: YENİ ÖDEVLER

Dosyayı Gönder		Çevrimiçi Derecelendirme Raporu   Ödev ayarlarını düzenle   E-posta bildirmeyenler					
YAZAR	BAŞLIK	BENZERLİK	PLANLA	CEVAP	DOSTA	ÖDEV NUMARASI	TARİH
Nurgül Eroğlu	GESTASYONEL DİYABETTE ChREBP VE SREBP-1c...	%10				1196016218	22-Eki-2019

Doc. Dr. F. Hümevra Yertlikaya  
Aydeniz

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 191318004 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bu projeyi destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Tez çalışmamın başından sonuna kadar bilgi ve görüşleriyle ufkumu açan ve her zaman bana sonsuz sabır gösteren saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. F. Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR hocama ve bölümümüzün değerli öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamda bana destek olan arkadaşlarım Kübra FİDAN, Merve İLHAN, Şükriye YABANCIÜN' e ve manevi desteğini esirgemeyen Yasemin MIHÇI' ya teşekkür ederim.

Son olarak maddi manevi desteklerini esirgemeyen annem Mümüne, babam Hayrullah Bağcı, oğlum Osman Kağan, kızım Begüm ve eşim Fatih EROĞLU' na sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<i>İç kapak</i> .....	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i> .....	<i>ii</i>
<i>Approval</i> .....	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i> .....	<i>iv</i>
<i>Turnitin</i> .....	<i>v</i>
<i>Önsöz</i> .....	<i>vi</i>
<i>İçindekiler</i> .....	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i> .....	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i> .....	<i>x</i>
<i>Tablolar Listesi</i> .....	<i>xi</i>
<i>Özet</i> .....	<i>xii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xiii</i>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. <i>Gestasyonel Diyabet Tanımı</i> .....	3
2.2. <i>GDM Risk faktörleri</i> .....	3
2.3. <i>GDM İnsidansı ve Prevalansı</i> .....	4
2.4. <i>Gestasyonel Diyabet Tanısı</i> .....	5
2.4.1. <i>İki aşamalı yaklaşım</i> .....	6
2.4.2. <i>Tek adımlı yaklaşım</i> .....	7
2.5. <i>Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler</i> .....	7
2.5.1. <i>Lipid Metabolizması</i> .....	7
2.5.2. <i>İnsülin</i> .....	8
2.5.3. <i>Karbonhidrat Metabolizması</i> .....	9
2.6. <i>ChreBP</i> .....	9
2.7. <i>SREBP-1c</i> .....	11
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>14</b>
3.1. <i>Gereç</i> .....	14
3.1.1. <i>Çalışma Grubunun Oluşturulması</i> .....	14
3.1.2. <i>Kullanılan Kimyasallar ve Kitler</i> .....	14
3.1.3. <i>Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları</i> .....	15

3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. ChREBP Ölçümü.....	15
3.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması .....	15
3.2.3. Deney Prosedürü.....	16
3.2.4. SREBP-1c Ölçümü .....	17
3.2.5. Reaktiflerin hazırlanması .....	17
3.2.6. Deney Prosedürü.....	17
3.3.İstatiksel Analiz .....	18
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>29</b>
<b>6. KAYNAKÇA .....</b>	<b>36</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>38</b>
<b>8.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>39</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>ACC1:</b>	Asetil CoA karboksilaz 1
<b>ADA :</b>	Amerikan Diyabet Derneği
<b>AGE:</b>	İleri glikasyon son ürünleri
<b>ccRCC:</b>	Berrak hücreli renal hücreli karsinom
<b>ChREBP:</b>	Karbonhidrat düzenleyici element bağlayıcı proteinler
<b>DM :</b>	Diabetes Mellitus
<b>DN:</b>	Diyabetik nefropati
<b>FASN:</b>	Yağ asidi sentaz
<b>GDM:</b>	Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>IADPSG :</b>	Gebelik Çalışma Grupları Birliği
<b>LXR:</b>	Karaciğer X reseptörleri
<b>PE:</b>	Preeklampsi
<b>PGDM:</b>	Pregestasyonel diyabetes mellitus
<b>PTTG1:</b>	Hipofiz tumor dönüştürücü gen 1
<b>SREBP:</b>	Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler
<b>WHO :</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>VKI:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>VLDL:</b>	Düşük yoğunluklu protein

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> GDM' nin altında yatan patojenik faktörler .....	4
<b>Şekil 2:</b> ChREBP yapısı .....	10
<b>Şekil 3:</b> ChREBP aktivitesinin akut düzenlenmesi .....	11
<b>Şekil 4:</b> Proteolitik Bölünme ile SREBP Aktivasyonunun Düzenlenmesi .....	12

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> GDM' nin 100 g oral glikoz yükü ile teşhisi .....	6
<b>Tablo 2:</b> 75 g oral glukoz yükü ile GDM tanısı.....	7
<b>Tablo 3:</b> Kontrol ve hasta grubuna ait demografik veriler .....	19
<b>Tablo 4:</b> Kontrol ve hasta grubuna ait OGTT verileri .....	20
<b>Tablo 5:</b> Kontrol ve hasta grubuna ait biyokimyasal veriler. ....	20
<b>Tablo 6:</b> Kontrol ve hasta grubuna ait SREBP-1c ve ChREBP değerleri.....	21
<b>Tablo 7:</b> GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin OGTT 0 ile korelasyonu. ....	21
<b>Tablo 8:</b> GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin OGTT 60 ile korelasyonu .....	22
<b>Tablo 9:</b> GDM' li hasta grubuna ait demografik özelliklerin SREBP ile korelasyonu .....	22
<b>Tablo 10:</b> GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin SREBP ile korelasyonu.....	23
<b>Tablo 11:</b> GDM' li hasta grubuna ait demografik özelliklerin ChREBP ile korelasyonu .....	23
<b>Tablo 12:</b> GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin ChREBP ile korelasyonu .....	24
<b>Tablo 13:</b> Kontrol Grubuna ait demografik özelliklerin OGTT 0 ile korelasyonu.....	24
<b>Tablo 14:</b> Kontrol Grubuna ait parametrelerin OGTT 0 ile korelasyonu.....	25
<b>Tablo 15:</b> Kontrol grubuna ait parametrelerin OGTT 60 ile korelasyonu.....	25
<b>Tablo 16:</b> Kontrol grubuna ait parametrelerinin OGTT 120 ile korelasyonu.....	26
<b>Tablo 17:</b> Kontrol grubuna ait parametrelerinin SREBP ile korelasyonu. ....	26
<b>Tablo 18:</b> Kontrol grubuna ait demografik özelliklerin SREBP ile korelasyonu. ....	27
<b>Tablo 19:</b> Kontrol grubuna ait parametrelerinin ChREBP ile korelasyonu.....	27
<b>Tablo 20:</b> Kontrol grubuna ait demografik özelliklerin ChREBP ile korelasyonu.....	28

## ÖZET

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gestasyonel Diyabette Chrebp ve Srebp-1c Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Nurgül EROĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA-2019

Bu çalışmada, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan gebelerde, biyolojik fonksiyonları tanımlamayı ve karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu bilinen ChREBP ve SREBP- 1c proteinlerinin seviyesini değerlendirmeyi amaçladık.

GDM teşhisi konulmuş 50 gebe kadın ve GDM teşhisi bulunmayan sağlıklı 52 gebe kadın çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi) kapsamında verdikleri 0. saat kan (serum) örneklerinden artan kanlardan Chrebp ve Srebp-1c seviyeleri ELİSA tekniği kullanılarak ölçümleri yapılmıştır.

Kontrol grubuna ait Srebp-1c değeri GDM' li hasta grubuna ait SREBP- 1c değerinden istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CHREBP değeride kontrol grubunda GDM' li hasta grubundan istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Literatür taramalarımızın sonucunda karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkisi kanıtlanmış olan ChREBP ve SREBP-1c proteinlerinin kan (serum) seviyelerinin gestasyonel diyabetes mellitus olan kadınlar üzerinde çalışılmadığı tespit edilmiştir. Bu sebepten dolayı çalışmamızın mevcut bilgilere katkı sağlayacağına ve ChREBP ve SREBP-1c proteinlerinin biyolojik aktivitesinin tanımlanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız

Anahtar Sözcükler: Chrebp; Gestasyonel Diyabet; Srebp-1c

## ABSTRACT

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Evaluation of Chrebp and Srebp-1c levels in Gestational Diabetes

Nurgül EROĞLU

Department of Medical Biochemistry

MASTER OF SCIENCE THESIS / KONYA-2019

In this study, we aimed to identify the biological functions and evaluate level of ChREBP and SREBP-1c proteins known to be associated with carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM).

Fifty pregnant women who were diagnosed with GDM and 50 healthy pregnant women were without GDM were included in the study. ChREBP and SREBP-1c levels were measured by using ELISA technique from the blood samples obtained from the 0th hour blood samples (serum) were given by the participants for OGTT (Oral Glucose Tolerance Test).

According to the Mann Withney U test performed in this study, a statistically significant difference was found between SREBP-1c and CREBP levels in the groups. The SREBP-1c level of the control group was statistically higher than the SREBP-1c level of the GDM patient group ( $p=0,042$ ). The CHREBP level of the control group was statistically higher than the SREBP-1c level of the GDM patient group ( $p=0,044$ ).

As a result of our literature surveys, it was found that blood (serum) levels of ChREBP and SREBP-1c proteins, which are proven to be associated with carbohydrate and lipid metabolism, were not studied in women with gestational diabetes mellitus. For this reason, we think that our study will contribute to the current knowledge and contribute to the identification of the biological activity of ChREBP and SREBP-1c proteins. We believe that further research is needed.

Key Words; Chrebp; Gestational Diabetes; Srebp-1c

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik; hormonal seviyelerin artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan besin kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) normal gebeliğin ikinci trimester sırasında gelişen ve doğuma doğru daha belirgin ilerleyen insülin direnci ile ilişkilidir. Bu nedenle, normal gebelikte annenin tokluk glikoz seviyeleri gebe olmayan kadınlarınkinden daha yüksektir. Tüm gebeliklerde, insülin direnci, kortizol, prolaktin ve leptin gibi insülin antagonistlerinin dolaşımdaki artan konsantrasyonları nedeniyle hamilelik esnasında artar. Bu direnç özellikle gebeliğin ikinci yarısında insülin artışı ile sonuçlanır. İnsülin salgısı bozulmuşsa, artan insülin direnci hiperglisemi ve GDM' ye yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak GDM gebelikte en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. Ağır ve akut komplikasyonlara yol açması beklenmemekle birlikte gebenin yaşı, doğurganlık sayısı, hipertansiyon varlığı, sigara alışkanlığı, daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü, çoğul gebelik gibi ek faktörler de fetal ve maternal komplikasyon riskini arttırmaktadır. Kısaca GDM, ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransıdır.

Gebelik esnasında da normal süreçte de aşırı diyet karbonhidrat ve yağ alımları bazen obezite, glikoz intoleransı ve dislipidemiye neden olur. De novo lipogenez, fazla karbonhidratı depolamak için yağ asitlerine dönüştüren bir süreçtir. İnsülin ve glukoz, de novo lipogenezle ilişkili genlerin ekspresyonunu indükler. İnsülin, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c' yi (SREBP-1c) uyarır ve glikoz da karbonhidrat düzenleyici elementi bağlayıcı proteini (ChREBP) uyarır.

Bu transkripsiyon faktörlerinin her ikisi de karaciğerde lipofilik genlerin, yağ asidi sentaz (Fasn) ve asetil CoA karboksilaz 1' in (Acc1) ekspresyonunu ve sonuç olarak de novo lipogenezini düzenler. Yağ asitleri ve kolesterolün hücre içi ve membran seviyeleri, endoplazmik retikuluma bağlı SREBP tarafından kontrol edilmektedir. SREBP ailesinin bir üyesi olan SREBP-1c proteini, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA' lar), trigliseritlere ve fosfolipidlere katılmalarını düzenlenmektedir. SREBP-1c' nin ekspresyonunun, beslenme durumunda karaciğer de baskın olduğu bulunmuştur. SREBP-1c yağ asidi sentezini kuvvetli uyarırken, kolesterol sentezini uyarma yeteneği çok azdır. Çalışmalarda SREBP-1c bazal durumdan düşük seviyede de olsa yağ asidi sentezini desteklediği vurgulanmaktadır.

Bilimsel çalışmalarda, transkripsiyon faktörü olan SREBP-1c, hepatik genlerin insülini ile uyarılmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu transkripsiyonlar ya sadece glukokinaz gibi

insüline bağımlıdır ya da yağ asidi sentezi, asetil-CoA karboksilaz, piruvat kinaz gibi insüline ve glikoza bağımlıdır. Sadece SREBP-1c proteini değil aynı zamanda transkripsiyon faktörü olan bir diğer protein ChREBP insülin ve glikozla uyarılmaktadır. ChREBP yüksek karbonhidratlı bir diyetle uyarılır ve aktive edilen ChREBP lipogenik gen ekspresyonunu indükler, bu da de novo lipogenezin başlatılması anlamına gelmektedir.

ChREBP, karbonhidrat tüketimine yanıt olarak glikolitik ve lipojenik gen ifadesinde önemli bir rol oynayan temel bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. ChREBP insülin için belirgin bir gereksinim olmaksızın yüksek konsantrasyonlarda glikoza cevaben, karaciğer tipi piruvat kinaz gen transkripsiyonunu uyarmaktadır. Yapılan çalışmalarda ChREBP' nin glikozun karaciğerdeki yağ asitlerine dönüşümü için gerekli olan genleri koordine olarak düzenlediğini göstermektedir. ChREBP ekspresyonunun her yerde bulunduğu, ancak en çok karaciğer, kahverengi ve beyaz adipoz dokularda, ince bağırsakta, böbreklerde ve kasta eksprese olduğunu bilimsel çalışmalarla desteklenmiştir.

Bu bağlamda yapılan tez çalışmasının amacı gestasyonel diyabette ChREBP ve SREBP-1c seviyelerini tespit etmektir. Böylece elde edilen sonuçların mevcut bilgilere katkı sağlayacağı ve bu proteinlerin gestasyonel diyabette biyolojik aktivitesinin ve fonksiyonlarının tanımlanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Gestasyonel Diyabet Tanımı*

GDM ilk defa gebelikte keşfedilen glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebelik öncesi diyabet, hamilelikten önce teşhis edilen her türlü diyabeti ifade eder. Pregestasyonel diyabeti olan gebe kadınlar, maternal, fetal ve neonatal sonuçların kötüleşme riskini arttırmaktadır. GDM' nin anne, fetus ve yenidoğan için olumsuz sonuçları öngörme derecesi daha az açıktır (Hartling ve ark. 2012).

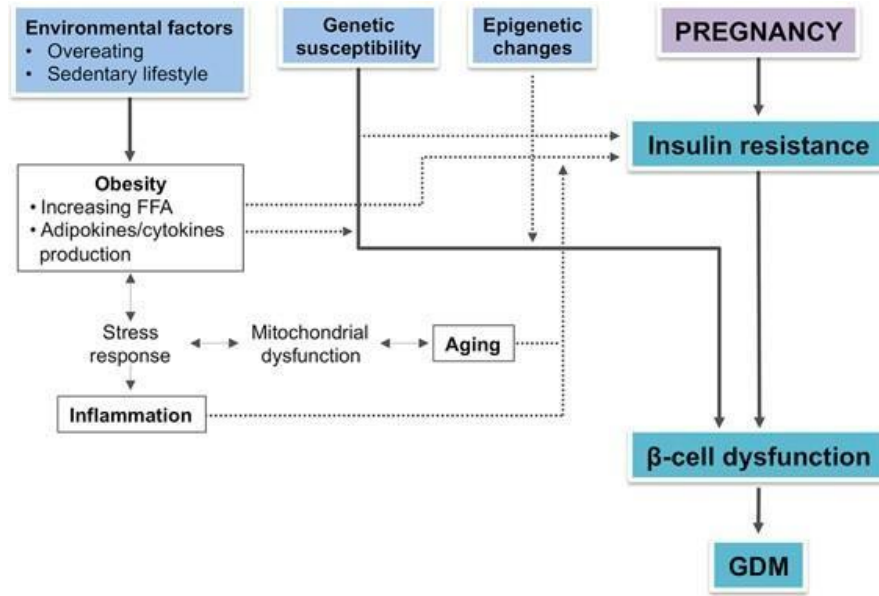
GDM genellikle, insülinin glukoz metabolizması üzerinde zıt bir etkisi olan plasental hormonların önemli ölçüde arttığında ortaya çıkar. Yeterli insülin salgılayan kapasiteye sahip kadınlar, normal kan glukozunu korumak için daha endojen insülin salgılayarak gebeliğin bu insülin direncinin üstesinden gelir (Gandhi ve Farrell. 2011). Daha az yeterli pankreas rezervi olan kadınlar, insülin direncindeki artışın üstesinden gelmek için yeterli insülin üretemez ve glukoz intoleransı ile sonuçlanır (Hartling ve ark. 2012).

GDM' li kadınlarda glukoz anormallikleri genellikle doğum sonrası iyileşir, ancak sonraki gebeliklerde genellikle nüks eder. GDM' li kadınların ileride açık diyabet gelişimi riski daha yüksektir. GDM tanısı konduktan sonra kümülatif diyabet insidansı maternal vücut kitle indeksi (VKI), etnik köken ve indeks gebeliğinden bu yana geçen süreye bağlı olarak değişkenlik gösterir ve yüzde 60' a kadar çıkabilen seviyelere ulaşabilir (Dörnemann ve ark. 2017). Glikoz anormallikleri GDM' li bir kadında doğum sonrası devam ettiğinde, diyabeti açık diyabet olarak sınıflandırılır. Bu gerçekleştiğinde, bu kadının gebelik öncesi (yani, açık) diyabetli olma olasılığı artar, özellikle GDM teşhisi 20 haftadan önce gerçekleştiyse ve glikoz seviyeleri gebelikte belirgin şekilde yükselmişse diyabetli olma riski yüksektir (Hartling ve ark. 2012).

### 2.2. *GDM Risk faktörleri*

GDM için risk faktörleri arasında daha büyük anne yaşı, daha yüksek VKI, tip 2 diabetes mellitus, İspanyol, Afrika, Amerikan yerlisi, Güney veya Doğu Asya vs. gibi gelişiminde daha fazla risk altında bulunan etnik grubun bir üyesi olma sayılabilmektedir. GDM' nin geçmiş öyküsü, önceki gebelikteki makrozomi, açıklanamayan ölü doğum öyküsü, birinci derece akraba tip 2 diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom yer almaktadır (Teede ve ark. 2011).

GDM düşük risk genellikle normal VKI, genç yaş (25 den daha az ya da 30 yaşında), daha önceki gebeliklerinde glikoz intoleransının olmaması ve bilinen diyabet ile birinci derece akrabasının olmaması düşük risk ile sınıflandırılır. GDM riski yüksek olan kadınlar genellikle GDM için çoklu risk faktörlerine sahip olarak tanımlanmaktadır. Orta düzeyde GDM riski taşıyan kadınlar düşük risk altındaki kadınların tüm kriterlerini karşılamaz, ancak GDM için iki veya daha fazla riskten yoksundur (Hartling ve ark. 2012).



Şekil 1: GDM' nin altında yatan patojenik faktörler

### 2.3. GDM İnsidansı ve Prevalansı

GDM insidansı obezite ve tip 2 diabetes mellitus oranlarındaki artışa paralel olarak son yıllarda artmıştır ve bu eğilimin devam etmesi beklenmektedir. ABD' de, 2001' de, obezite prevalansı (VKI  $\geq 30$ ) yüzde 20,9 ve diyabet prevalansı yüzde 7,9 idi. Şişmanlıktaki artışın, hamilelik sırasında açık diyabet tanısı alan kadınların hamileliğe bağlı geçici glukoz intolerans oranını ne kadar etkileyeceği açık değildir (Kalamegham ve ark. 2010).

GDM, bir salgın olarak ifade edilmekte ve dünyadaki kadınların en az % 17.8' i bu durumdan etkilenmektedir. GDM genellikle, gebelik sırasında östrojen, progesteron, kortizol, insan koryonik gonadotron ve prolaktin gibi fetüs için yeterli enerji tedariki sağlayan maternal hormon seviyelerinden sorumludur. Bu hormonların insüline karşı çalıştığı ve böylece direncini artırdığı kanıtlanmıştır. Perinatal beslenme ortamının, bireyin obezite geliştirmeye

duyarlılığı üzerinde programlayıcı bir etkiye sahip olduğu önerilmektedir(Guariguata ve ark. 2014).

2010 yılında gestasyonel diyabet prevalansı %5 ile %10 arasında tahmin edilirken, Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) tarafından önümüzdeki yıllar için öngörülen, bu rakamların daha üzerindedir. Fransada 2014 yılında yapılan bir çalışmada, gebelik diyabetinin prevalansını %14 olarak hesaplanmış ve gebelik sırasında en sık görülen patolojilerden biri olduğu ifade edilmiştir (Kalamegham ve ark. 2010).

GDM prevalansı sadece tanı kriterlerinden değil aynı zamanda popülasyon özelliklerinden de etkilenir. ABD' de %6-7 civarında olan GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genellikle tip 2 diyabet prevalansı ile paralel bir değişim göstermektedir. Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır (Abouzeid ve ark. 2014). Ancak, artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir. 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (Guariguata ve ark. 2014).

#### **2.4. Gestasyonel Diyabet Tanısı**

GDM için risk değerlendirmesi ilk doğum öncesi kontrolde yapılmalıdır. GDM riski yüksek olan (belirgin obezite, GDM' nin kişisel öyküsü, glikozüri veya güçlü bir aile diyabet öyküsü) klinik özellikleri olan kadınlar, mümkün olan en kısa sürede glukoz testine tabi tutulmalıdır. Bu ilk taramada GDM bulunmadığı tespit edilirse, 24 ve 28. gebelik haftaları arasında tekrar test edilmelidir (Ashwal ve Hod. 2015). Ortalama riski olan kadınlar, 24-28. haftalarda test yaptırmış olmalıdır. Düşük riskli durum glukoz testi gerektirmez, ancak bu kategori aşağıdaki özelliklerin tümünü karşılayan kadınlarla sınırlıdır:

- Yaş <25
- Hamilelikten önce normal kilo
- GDM prevalansı düşük bir etnik grubun üyesi
- Birinci derece akrabalarda bilinen diyabet öyküsü yok
- Anormal glukoz toleransı öyküsü yok
- Kötü obstetrik sonuç öyküsü yok

Açlık plazma glikoz seviyesi > 126 mg/dl (7.0 mmol/l) veya herhangi bir zamandaki plazma glikozu > 200 mg/dl (11.1 mmol / l), takip eden bir günde onaylandığı takdirde diyabet teşhisi konulmuş olur (Blumer ve ark. 2013). Bu derece hipergliseminin yokluğunda, ortalama veya yüksek risk özellikli kadınlarda GDM için değerlendirme iki yaklaşımdan birini takip etmelidir:

#### **2.4.1. İki aşamalı yaklaşım:**

- **50 g' lık OGTT testi**

Gebelik diyabeti için ilk tarama, 24-28. gebelik haftalarında 50 g, bir saatlik oral glikoz tolerans testi yapılarak gerçekleştirilir. Hastalar bu test için diyet yapmak zorunda değildir. Normal kabul edilmesi için, serum veya plazma glukoz değerleri 140 mg' den (L başına 7.8 mmol) düşük olmalıdır (Barbour. 2007).

- **100 g' lık OGTT testi**

Anormal bir saatlik tarama testinden sonra 100 g, üç saatlik venöz serum veya plazma glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Hasta, gece boyunca aç kaldıktan sonra venöz kan örnekleri alınır ve ardından oral 100 g glikoz yüklemesi yapılır. Yüklemeden sonra hastadan bir, iki ve üçüncü saat kanları alınır. Test süresince hastalar oturmaya devam etmeli ve sigara içmemelidir. İki veya daha fazla anormal değer, gebelik diyabeti için tanısaldır (Barbour. 2007).

**Tablo 1: GDM' nin 100 g oral glikoz yükü ile teşhisi**

	<b>mg / dl</b>	<b>mmol / L</b>
Açlık	95	5.3
1 saatlik	180	10.0
2 saatlik	155	8.6
3 saatlik	140	7.8

Pozitif tanı için iki veya daha fazla venöz plazma konsantrasyonunun karşılaştırılması gerekir. Test, sabahları 8-14 saat arası gece açlığından sona ve en az 3 gün sınırsız diyet ve fiziksel aktivite sonrasında yapılmalıdır. Kan örneği alınacak kişinin oturması ve bu işlem boyunca sigara içmemesi gerekir (Guariguata ve ark. 2014).

#### 2.4.2. Tek adımlı yaklaşım:

- 75 g' lık OGTT

Birden fazla obstetrik ve diyabet organizasyonundan temsil edilen uluslararası bir konsensüs grubu olan IADPSG, geçtiğimiz günlerde GDM tanıları için tekdüzelik sağlama amacıyla GDM tanımının yeniden incelenmesine öncülük etti. IADPSG, açık diyabet tanısı olmayan tüm gebelere tek adımlı 75 g OGTT verilmesini tavsiye etmektedir (Hartling ve ark. 2012).

**Tablo 2: 75 g oral glukoz yükü ile GDM tanısı**

	mg / dl	mmol / L
Açlık	95	5.3
1 saatlik	180	10.0
2 saatlik	155	8.6

Pozitif tanı için iki veya daha fazla venöz plazma konsantrasyonunun karşılaştırılması gerekir. Test sabahları 8-14 saatlik açlığın ardından ve en az 3 gün sınırsız diyet (Günde  $\geq$  150 g karbonhidrat) ve fiziksel aktivite sonrasında yapılmalıdır. Plazma örneği alınacak kişi oturmalı ve işlem süresince sigara içmemesi gerekir (Guariguata ve ark. 2014).

#### 2.5. Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler

##### 2.5.1. Lipid Metabolizması

Hamileliğin erken döneminde ortaya çıkan maternal depolarda yağ birikimi ve daha sonra hiperlipideminin gelişmesi, hamilelik sırasında meydana gelen lipid metabolizmasında iki ana değişikliktir. Gebelik sırasında, glikoz plasentayı en yüksek miktarlarda geçen substrattır. Maternal plazma glukoz konsantrasyonları ile fetal büyüme arasında hem sağlıklı hem de diyabetik kadınlarda ilişki bulunmuştur (Herera ve Doseye. 2014).

Hepatik ve adipoz metabolizmasındaki değişiklikler dolaşımdaki triaçilgliserol, yağ asitleri, kolesterol ve fosfolipid konsantrasyonlarını değiştirir. Gebeliğin ilk 8 haftasında meydana gelen düşüşün ardından triaçilgliserol, yağ asitleri, kolesterol, lipoproteinler ve fosfolipidlerde sabit bir artış vardır. Yüksek östrojen konsantrasyonunun ve insülin direncinin gebeliğin hipertrigliseridemisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Butte. 2000).

Plasenta tarafından steroid sentezi için kolesterol, plasental oksidasyon ve membran oluşumu için yağ asitleri kullanılır. Toplam kolesterol konsantrasyonundaki değişiklikler, çeşitli lipoprotein fraksiyonlarındaki değişiklikleri yansıtır. HDL kolesterol östrojene cevaben gebeliğin 12. haftasına kadar artar ve hamilelik boyunca yüksek kalır. Total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları başlangıçta azalır, ancak ikinci ve üçüncü trimesterlerde artar (Li ve ark. 2017). VLDL ve triaçilgliserol gebeliğin ilk 8 haftasında azalır ve daha sonra sürekli artar. Gebeliğin ikinci yarısında, VLDL klirensi, adipoz ve karaciğerde lipoprotein lipazın (LPL) azalmış aktivitesinden ve plasentadaki artmış aktivite nedeniyle değişir. Tokluk esnasında hepatik LPL düşüktür, ancak açlık ile artar, bu da fetüs için yağ asidi ve keton üretimini artırırken glukoz ihtiyacı düşürür (Butte. 2000).

Lipid metabolizmasındaki değişiklikler, erken ve orta hamilelikte maternal yağ depolarının birikmesini sağlar ve hamileliğin sonlarında yağ mobilizasyonunu artırır. Hamileliğin erken döneminde, östrojen, progesteron ve insülin artışı, lipid birikimini desteklemekte ve lipolizi engellemektedir. Hamileliğin sonlarında, lipoliz ve yağ mobilizasyonunu teşvik eder. Plazma yağ asidi ve gliserol konsantrasyonlarındaki artış, lipid depolarının mobilizasyonu ile tutarlıdır (Li ve ark. 2017). Bir anabolikten katabolik duruma geçiş, fetus için glukoz ve amino asitleri korurken, lipidlerin maternal bir enerji kaynağı olarak kullanılmasını teşvik eder. Lipoliz ve ketogenez, hamile kadınların enerji ihtiyaçlarını desteklemek ve protein katabolizmasını en aza indirmek için depolanmış lipidi kullanmalarını sağlar (Butte. 2000).

### **2.5.2. İnsülin**

Optimal glisemik kontrol, diyabet ile komplike olan bir gebeliğin mümkün olan en iyi sonucunu elde etmek için son derece önemlidir. Bu, gebelik öncesi tip 1 veya tip 2 diyabeti olan gebelerin yanı sıra gebelik diyabeti ile komplike olan gebeliklerde de geçerlidir. Hipoglisemi, hamile kadına veya hamileliğe kadar geçen süre içerisinde kritik glisemik kontrolü olan kadın için ana tehdittir. Hipergliseminin önlenmesi ile hipogliseminin önlenmesi arasında hassas bir denge kurulmalıdır (Mathiesen ve ark. 2012).

İnsülin gereksinimleri gün boyunca homojen değildir: gece boyunca düşüktür, şafakta az veya çok belirgin bir yükseliş görülür ve ardından günün geri kalanında kademeli bir azalma görülür. İnsülin tedavisi, herhangi bir diyabet şekliyle komplike olan hamilelik sırasında en uygun glisemik kontrolü sağlamanın ana yoludur (de Valk ve Visser. 2011).

İnsülin tedavi dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiler arasında farklılık gösterir. Çalışmaların çoğunda glisemik kontrol için gerekli total günlük insülin dozunun 0,7-2 ü/kg arasında değiştiği belirtilmektedir. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 ü/kg' dır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. 20-32.haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre %50' ye çıkabilen artışlar görülür(de Valk ve Visser. 2011).

### **2.5.3. Karbonhidrat Metabolizması**

GDM, vücudun tokluk kan glukozundaki artışlara cevap verme yeteneğinin bozulmuş bir yeteneği ile karakterize edilmektedir. Yağ ve protein alımı, insülin sekresyonunu, duyarlılığı veya direnci etkileyerek, tokluk glukoz homeostazını dolaylı olarak etkilemektedir. Bununla birlikte, karbonhidrat, tokluk kan glukozunu ve uzun vadeli glukoz yanıtını doğrudan etkileyen tek makro besindir. Bu nedenle, gebelik öncesi karbonhidrat alımı GDM' nin önlenmesinde önemli bir diyet faktörü olabilir (Greenwood ve ark. 2013).

Epidemiyolojik çalışmalar diyet lifi, glisemik indeks (GI) ve glisemik yükün (GL) tip 2 diyabet riski ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Schulze ve ark. 2004). Ancak, hamilelik öncesi karbonhidrat alımının GDM insidansı ile ilişkili rolü konusundaki çalışmalar sınırlıdır (Greenwood ve ark. 2013).

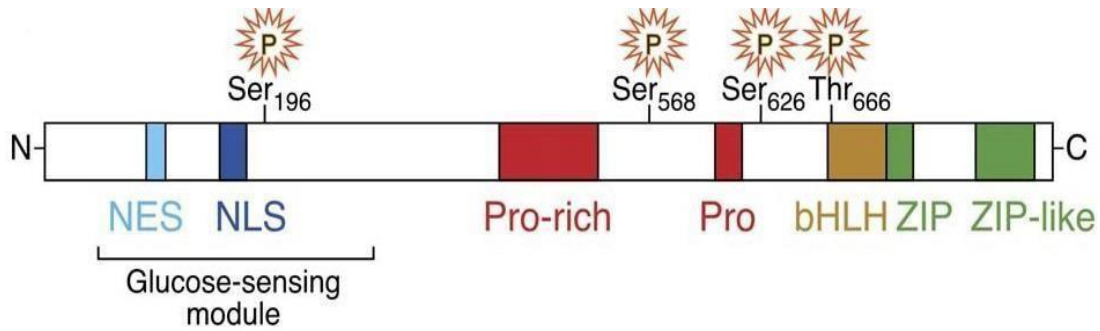
Hamileliğin erken döneminde, glukoz toleransı normaldir veya hafifçe iyileşir ve insüline ve hepatik bazal glukoz üretimine periferik (kas) duyarlılığı normaldir. Mekanizma kesin olmasa da, hamilelik sırasında hormonal ortamda meydana gelen değişiklikler muhtemelen azalan insülin duyarlılığından sorumludur (Rivellese ve ark. 2012).  $\beta$  hücre yanıtındaki değişiklikler fetoplasental ünitenin büyümesine progesteron, kortizol ve prolaktin gibi hormonların hazırlanmasına olanak sağlar. İnsülin direnci, postprandiyal metabolik yakıt konsantrasyonlarında (örneğin, glukoz, VLDL ve amino asitler) abartılı değişiklikler oluşturur (Butte. 2000).

### **2.6. ChreBP**

Karaciğer, diyet ile fazla alınan karbonhidratların depolanmış trigliseritlere dönüşümünden sorumlu ana organdır. Karaciğerdeki karbonhidratların metabolizması, trigliserit sentezi için gerekli olan asetil CoA' yı sağlar, karaciğer piruvat kinaz (LPK) 2' nin

ekspresyonunu ve insülden bağımsız olarak lipojenik enzimleri indüklemektedir. Diyet ile aşırı alınan karbonhidratların lipojenik enzim genlerinin ekspresyonunu indüklediği mekanizma, ChREBP keşfi ile anlaşılır hale gelmiştir (Sakiyama ve ark. 2008).

ChREBP, daha önce Williams-Beuren sendromunda (WBSCR14) susturulmuş, aynı zamanda MondoB olarak da adlandırılan 17 genden biri olarak tanımlanmıştır ve bu genetik bozukluk, kalp, sinir sistemi ve derinin gelişimsel anormalliklerini gerektirirken, şimdi WBS hastalarının yaklaşık% 75' nin ChREBP kaybıyla ilişkili olduğu düşünülen bozulmuş glukoz toleransı veya sessiz diyabet ile karşı karşıya oldukları belirtilmektedir (Lee ve Cha, 2018). ChREBP, nükleer export ve nükleer import sinyalleri, bir DNA bağlayıcı bHLH / ZIP alanı ve prolin bakımından zengin bölgeler dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel alanlar içeren 96 kDa'lık büyük bir transkripsiyon faktörüdür (Sakiyama ve ark. 2008).

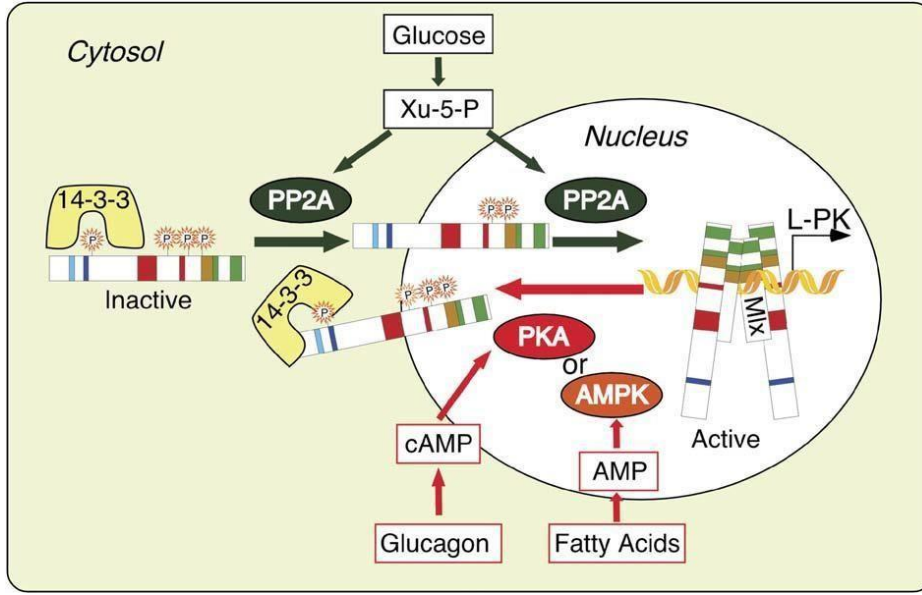


Şekil 2: ChREBP yapısı

ChREBP, LPK gen promotörüne bağlanan bir heterotetramer oluşturmak için Max benzeri protein X (Mlx) ile etkileşime girer. Mlx, ChREBP / Mlx kompleksinin, DNA bağlanmasını artırma kabiliyetine sahip olması noktasında temel bir bileşenidir, ancak nispeten bol, stabil ve besleyici veya hormon sinyalleme nedeniyle düzenleyici özellikler sağlama olasılığı düşüktür (Boergesen ve ark. 2011). ChREBP, ChREBP / Mlx dimerinin metabolik sensörü olarak bu proteini niteleyen besinle düzenlenmiş allosterik modifikasyonlara tabi tutulan ve tahmini olarak 30 dakikalık bir yarı ömre sahip, kararsız bir proteindir. ChREBP proteininin düzenlenmesi nispeten verimlidir ve beslenmeye (glukoz ve yağ asitleri) ve aç kalmaya (glukagon) cevap veren fosforilasyona bağlı mekanizmaları içerir (Xu ve ark. 2013).

ChREBP, esas olarak sitoplazmada bulunur, ancak 14-3-3 ve importin proteinleri ile birleşerek düzenlenmiş mekanizmalar tarafından nükleer bölme girip çıkar. ChREBP' nin aktivitesinin artmış glukoz metabolizması ile bağlantılı olduğu ve son zamanlarda

ChREBP' nin N-terminal kısmında yer alan bir glikoz algılama modülünün aracılık ettiği bulunmuştur. Ayrıca, glikoz ChREBP' yi nükleer exportunu artırarak ve transkripsiyonel aktivitenin baskılanmasını hafifleterek aktive ediyor gibi görünmektedir (Boergesen ve ark. 2011).



Şekil 3: ChREBP aktivitesinin akut düzenlenmesi

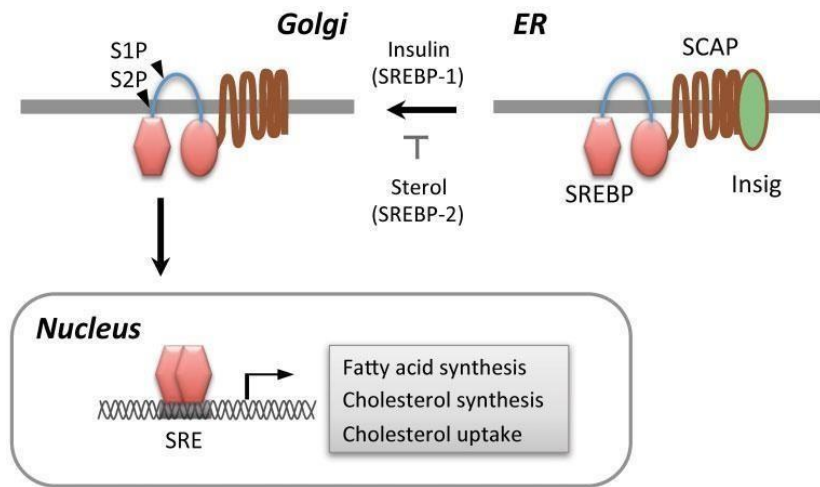
ChREBP' nin transkripsiyonel hedefleri, glikoliz için L-piruvat kinaz (L-PK), glukoneogenez için Glukoz 6 fosfataz katalitik alt ünite (G6PC), glikoneogenez, Yağ asidi sentaz (FAS), Asetil koA karboksilaz 1 (ACC1) Stear (Ac1) ve AcyllyIAA dahil, bu yollardaki önemli enzimleri kodlar ((Boergesen ve ark. 2011). ChREBP, birbirlerini dolaylı olarak etkileyen hem glikoz hem de lipid metabolizmasında yer alan genleri doğrudan düzenlediğinden, ChREBP ekspresyonunun in vivo genetik manipülasyonu oldukça karmaşık metabolik değişikliklere neden olur. Karaciğerde ChREBP' nin aşırı ekspresyonu, yağ asidi ve TG sentezini düzenleyen genlerin artan ekspresyonuyla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Uyeda ve Repa. 2006).

## 2.7. SREBP-1c

SREBP, karaciğerde yağ asidi, TG ve kolesterol metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyen ana transkripsiyon faktörleridir. SREBP ailesi SREBP-1a, SREBP-1c ve SREBP-2' den oluşur. Hem SREBP-1a hem de SREBP-1c, tek bir gen tarafından kodlanır, ancak sadece N-terminal bölgesinde farklı olan benzer proteinler üreten farklı promotörler tarafından transkribe edilirler (Horton ve ark. 2002). SREBP-1c, karaciğerde eksprese edilen baskın izoform olmasına rağmen, SREBP-1a immün sistemdeki

hücre kültür hatlarının yanı sıra bazı hücre tiplerinde üretilir. Farklı izoformlar arasında bazı fonksiyonel örtüşmeler olmasına rağmen, SREBP-1c çoğunlukla yağ asidi biyosentezinde yer alan genlerin ekspresyonundan sorumluyken, SREBP-2 kolesterol metabolizma genlerini aktive eder (Sundqvist ve Ericsson. 2003).

Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler, endoplazmik retikulum membranındaki proteini tutturarak iki transmembran heliks içeren prekürsör formlar olarak sentezlenir. Bunlar SREBP bölünme aktive edici protein (SCAP) ve Insig adı verilen ER tutma proteini ile ilişkilidirler. Aktive olabilmek için SREBP-SCAP kompleksi Insig' den ayrılmalı, COPII kaplı veziküllerle birleşmeli ve daha sonra Golgi aparatına taşınmalıdır (Brown ve Goldstein. 1997). Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinleri Golgi' deki sırayla site 1 (S1P) ve site 2 (S2P) proteazları ile bölünmüştür ki bu da aktif transkripsiyon faktörü olarak hareket etmek için nükleusa giren proteinin N-terminal ucunun sitosolik bölümünü serbest bırakır (Adams ve ark. 2003).



**Şekil 4: Proteolitik Bölünme ile SREBP Aktivasyonunun Düzenlenmesi**

Hepatik SREBP-1c mRNA seviyesi, beslenme durumuna göre dinamik olarak düzenlenir. Karaciğerdeki SREBP-1c mRNA ekspresyonu aç bırakılmış hayvanlarda baskılanır ve yüksek bir karbonhidrat diyetinin alınması ile yüksek oranda indüklenir (Krycer ve ark. 2010). Esas olarak lipojenik dokularda ifade edilen de novo lipid sentezi için önemli bir enzim, yağ asidi sentazıdır (FAS) ve plasentada ifade edildiği bilinmektedir. Bu ifade, SREBP-1c seviyeleri ile kontrol edilir. Hücrel sterollerin ve / veya çoklu doymamış yağ asidi seviyesinin azaldığı durumlarda; SREBP-1c' nin etkisiyle FAS gen transkripsiyonu artmıştır. SREBP-1c' nin ifadesi, vücutta dolaşımdaki hormonlar ve besin maddeleri ile kontrol

edilir. Son raporlar, tip II diyabetin; SREBP-1c ekspresyonu, bozulmuş insülin sinyalleşmesinin bir sonucu olarak azalır. Bu da özellikle hamilelik sırasında düzensiz lipit sentezine neden olur (Fatima ve ark. 2019).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu tez çalışmasında gebelik esnasında GDM' de ChREBP ve SREBP-1c' nin seviyelerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla; çalışmaya Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi gebe polikliniğine başvuran 20-40 yaş arasındaki GDM teşhisi konulmuş 50 gebe kadın ve GDM teşhisi bulunmayan 52 gebe kadın dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmadan önce gönüllülerin yazılı onayları alınmış ve sözlü olarak bilgilendirme yapılmıştır. Çalışmada gönüllülerden biyokimyasal analizler için verdikleri venöz kan numuneleri kullanılmıştır.

Gebe kadınlardan antioksidan, vitamin, element veya herhangi bir besin takviyesi alan kardiyovasküler rahatsızlık, kronik böbrek rahatsızlığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun yanında bulaşıcı hastalıkları (HIV, Hepatit B), iyot alerjisi olan ve kan sulandırıcı (Antiagregan, salisilik asit, coumadin) her hangi bir ilaç kullanan kadınlar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Demografik özellikleri (yaş, boy, vücut kitle indeksi) özenle kaydedilmiştir. Bu çalışmaya katılan gönüllü 102 kadından;

- 52 kişilik kontrol grubunu oluşturacak gebe ve GDM tanısı bulunmayan kadınlardan ve 50 kişilik hasta grubunu oluşturan gebe ve GDM tanısı bulunan kadınlardan OGTT testi sırasında 0. saatte kan (serum) örnekleri alınmıştır.
- 50 kişilik hasta grubunu oluşturacak gebelerin GDM tanısı için OGTT testi sırasındaki kan glukoz değerleri sırasıyla: 0. dakikada 95 ng/ml; 60.dakikada 180 ng/ml; 120. dakikada 155ng/ml ve üzeri olması ancak bu değerlerden en az ikisinin yüksek bulunmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Kan örnekleri çalışma gününe kadar -80°C' de saklanmıştır. Venöz kandan elde edilen serum örneklerinde ChREBP ve SREBP-1c ölçümleri yapılmıştır. Toplanan serum örneklerinde ayrıca üre, kreatinin, ALT ve AST düzeyleri de çalışılmıştır.

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitleler

➤ ChREBP ve SREBP-1c ELISA kit içeriği

- Standard Solution (32ng/ml)

- Pre-coated ELISA Plate
- Standard Diluent
- Streptavidin-HRP Horse Radish Peroxidase-Yabanturpu peroksidaz)
- Stop Solution
- Substrate Solution A
- Substrate Solution B
- Wash Buffer Concentrate (25x)
- Biotinylated Human Antibody
- Plate Sealer

### **3.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları**

- Nüve FN 400 Etüv Cihazı
- BioTek™ ELx800™ Absorbance Microplate Readers
- Beckman Coulter Allegra X-15R Santrifüj Cihazı
- Hettich- Mikro 120 Santrifüj Cihazı
- New Brunswick Scientific Ultra-Low Temperature Freezer (-80 soğutucu)
- LMS Model VTX-3000L Mixer Uzusio Vortex
- Thomas Scientific Analog Vortex Mixer
- BioTek ELx50 Yıkama Cihazı
- Eppendorf tüpler
- Pipet ve pipet uçları

## **3.2. Yöntem**

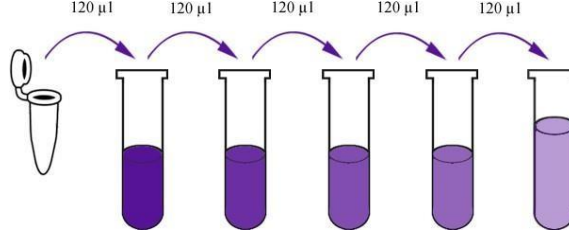
### **3.2.1. ChREBP Ölçümü**

ChREBP ölçümü, ticari kit kullanılarak (Bioassay Technology Laboratory) ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Testin prensibi, insan ChREBP' inin farklı epitoplarına bağlanan iki anti-ChREBP poliklonal antikoru kullanılarak yapılan sandviç ELISA yöntemidir.

### **3.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması**

- Tüm reaktifler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. 16ng/ml standart stok çözeltisi oluşturmak için standart 120 µl (32ng/ml) ile 120 µl standart dilüent

hazırlanmıştır. 8ng/ml, 4ng/ml, 2ng/ml ve 1ng/ml çözeltileri oluşturmak için standart stok çözeltilisini (16ng/ml) 1:2 standart dilüsyon ile seri olarak seyreltilmesi aşağıdaki gibidir.



Standard Konsantrasyon	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
32ng/ml	16ng/ml	8ng/ml	4ng/ml	2ng/ml	1ng/ml

- 20 ml Yıkama Tamponu Konsantrasi 25x distile suya seyreltilmiştir ve 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde edilmiştir.

### 3.2.3. Deney Prosedürü

- Standartlar 50 µl olarak standart kuyucuklara eklendi.
- Plate, Human CHREBP antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numune kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi ve daha sonra 10 µl anti-CHREBP antikoruna ilave edildi.
- Numune ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ilave edilerek biyotinlenmiş CHREBP antikoruna bağlanması sağlandı. İyiçe karıştırıldı. Plate üzeri örtüldü. 37° C' de 60 dakika inkübe edildi.
- Plate, bağlanmamış Streptavidin HRP' yi uzaklaştırmak için yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyucuğa 50µl substrat solüsyon A ve daha sonra 50µl substrat solüsyon B eklendi. CHREBP miktarıyla orantılı olarak renk oluştu.
- Karanlıkta 37 ° C' de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50µl Stop solüsyonu eklendi, mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Stop solüsyonu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm' ye ayarlanmış bir mikropate okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

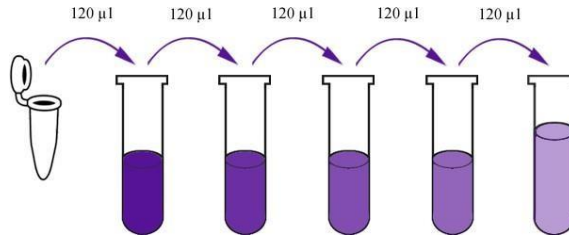
- Çalışma sonunda standartların grafiğinden CHREBP konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans değerleri ile numelerin konsantrasyonu hesaplanır.

### 3.2.4. SREBP-1c Ölçümü

SREBP-1c ölçümü, ticari kit kullanılarak (Bioassay Technology Laboratory) ELISA yöntemi ile ölçüldü. Testin prensibi, insan SREBP-1c' nin farklı epitoplarına bağlanan iki anti-SREBP-1c poliklonal antikorunu kullanarak yapılan sandviç ELISA yöntemidir.

### 3.2.5. Reaktiflerin hazırlanması

- Tüm reaktifler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. 32ng/ml standart stok çözeltisi oluşturmak için standart 120 µl (64ng/ml) ile 120 µl standart dilüent hazırlanmıştır. 16ng/ml, 8ng/ml, 4ng/ml ve 2ng/ml çözeltileri oluşturmak için standart stok çözeltisini (32ng/ml) 1:2 standart dilüsyon ile seri olarak seyreltilmesi aşağıdaki gibidir.



Standard Konsantrasyon	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
64ng/ml	32ng/ml	16ng/ml	8ng/ml	4ng/ml	2ng/ml

- 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresi 25x distile suya seyreltilmiştir ve 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde edilmiştir.

### 3.2.6. Deney Prosedürü

- Standartlar 50 µl olarak standart kuyucuklara eklendi.
- Plate, Human SREBP-1c antikorunu ile önceden kaplanmıştır. Numune kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi ve daha sonra 10 µl anti-SREBP-1c antikorunu ilave edildi.

- Numune ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ilave edilerek biyotinlenmiş SREBP-1c antikoruna bağlanması sağlandı. İyice karıştırıldı. Plate üzeri örtüldü. 37° C' de 60 dakika inkübe edildi.
- Plate, bağlanmamış Streptavidin HRP' yi uzaklaştırmak için yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyucuğa 50µl substrat solüsyon A ve daha sonra 50µl substrat solüsyon B eklendi. SREBP-1c miktarıyla orantılı olarak renk oluştu.
- Karanlıkta 37 ° C' de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50µl Stop solüsyonu eklendi, mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Stop solüsyonu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm' ye ayarlanmış bir mikropate okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.
- Çalışma sonunda standartların grafiğinden SREBP-1c konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans değerleri ile numelerin konsantrasyonu hesaplanır.

### **3.3. İstatiksel Analiz**

İstatistiki analiz SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma grupları Mann Whitney U ile test edildi. Veriler ortalama değerleri  $X \pm SD$  standart sapma olarak verildi. Test sonuçlarında  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirildi. Çalışmamıza ait parametreler arası korelasyon “ Spearman korelasyon testi ” ile yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Kontrol grubu ve hasta grubuna ait demografik özellikler tablo 3' de verilmiştir. Tablo 3' de görüldüğü gibi hasta grubuna ait yaş, kilo ve VKİ (vücut kitle indeksi) değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında boy değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 3: Kontrol ve hasta grubuna ait demografik veriler.**

<b>Demografik özellikler</b>	<b>Kontrol Grubu (n=52)</b>	<b>GDM' li Hasta Grubu (n=50)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	29 ± 6.9	33.3 ± 6.4	0.002
Boy (cm)	162 ± 6.5	162.5 ± 6.5	0.740
Kilo (kg)	75.4 ± 18.9	83.2 ± 17.1	0.046
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.7 ± 6.9	31.5 ± 6.4	0.049

Kontrol ve hasta grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120 ve gebelik haftası değerleri tablo 4’ de verilmiştir. Tablo 4’ de görüldüğü gibi hasta grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120 ve gebelik haftası değerleri istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4: Kontrol ve hasta grubuna ait OGTT verileri.**

	<b>Kontrol Grubu (n=52)</b>	<b>GDM’ li Hasta Grubu (n=50)</b>	<b>p</b>
OGTT 0	86.5 ± 6.9	98.4 ± 9.2	<0.001
OGTT 60	136.7 ± 25.4	199.2 ± 23.3	<0.001
OGTT 120	114.8 ± 18.4	158 ± 29.8	<0.001
Gebelik Haftası	26.2 ± 2.8	27.2 ± 2.8	0.048

Kontrol ve hasta grubuna ait biyokimya parametrelerinin düzeyleri tablo 5’ de gösterilmiştir. Tablo 5’ de görüldüğü gibi kontrol ve hasta grubuna ait serum üre, kreatin, ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 5: Kontrol ve hasta grubuna ait biyokimyasal veriler.**

<b>Biyokimyasal Parametreler</b>	<b>Kontrol Grubu (n=52)</b>	<b>Hasta Grubu (n=50)</b>	<b>p</b>
Üre (mg/dL)	14.3 ± 4.7	16.2 ± 6.9	0.105
Kreatin (mg/dL)	0.51± 0.01	0.54 ± 0.11	0.102
ALT (U/L)	12.2 ± 5.9	13.1 ± 4.5	0.067
AST (U/L)	14.1 ± 4.2	13.7 ± 4.4	0.809

Kontrol ve hasta grubuna ait SREBP-1c ve CHREBP değerleri tablo 6' da gsterilmiştir. Tablo 6' da gsterildiği gibi kontrol grubuna ait SREBP-1c değeri GDM' li hasta grubuna ait SREBP-1c değerinden istatistiki açıdan anlamlı olarak yksek bulunmuştur. CHREBP değeride kontrol grubunda GDM' li hasta grubundan istatistiki açıdan anlamlı olarak yksek bulunmuştur.

**Tablo 6: Kontrol ve hasta grubuna ait SREBP-1c ve CHREBP değerleri.**

	<b>Kontrol Grubu</b> (n=52)	<b>GDM' li Hasta Grubu</b> (n=50)	<b>P</b>
SREBP-1c	14.46±15.6	8.9±10.9	0.042
CHREBP	6.5±7.7	4.1±5.1	0.044

Hasta grubuna ait OGTT 60, OGTT120, SREBP, ChREBP değerlerinin OGTT 0 ile korelasyonu tablo 7' de verilmiştir. Tablo 7' de gsterildiği gibi hasta grubunun OGTT 60, OGTT120, SREBP ve ChREBP değerleri ile OGTT 0 değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 7: GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin OGTT 0 ile korelasyonu.**

<b>Parametreler</b>	<b>OGTT 0</b>	
OGTT 60	r = 0.273	P = 0.085
OGTT 120	r = 0.054	p = 0.743
SREBP	r = -0.098	p = 0.532
ChREBP	r = -0.032	p = 0.838

Hasta grubuna ait OGTT 0, OGTT120, SREBP, ChREBP değerlerinin OGTT 60 ile korelasyonu tablo 8’ de verilmiştir. Tablo 8’ de görüldüğü gibi hasta grubunun OGTT 0, OGTT120, SREBP değerleri ile OGTT 60 değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Hasta grubunun OGTT 60 değeri ile ChREBP değeri arasında istatistiki açıdan pozitif bir korelasyon vardır.

**Tablo 8: GDM’ li hasta grubuna ait parametrelerin OGTT 60 ile korelasyonu.**

Parametreler	OGTT 60	
OGTT 0	$r = 0.273$	$P = 0.085$
OGTT 120	$r = 0.264$	$p = 0.100$
SREBP	$r = 0.302$	$p = 0.055$
ChREBP	$r = 0.412^{**}$	$p = 0.008$

Hasta grubuna ait demografik verilerin SREBP ile korelasyonu tablo 9’ da verilmiştir. Tablo 9’ da görüldüğü gibi hasta grubuna ait SREBP değeri ile yaş arasında negatif korelasyon vardır. Hasta grubuna ait SREBP değeriyle kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır

**Tablo 9: GDM’ li hasta grubuna ait demografik zelliklerin SREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	SREBP	
YAş	$r = -0.666^{**}$	$p = <0.001$
KİLO	$r = -0.140$	$p = 0.371$
VKİ	$r = -0.211$	$p = 0.174$

GDM' li hasta grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120, ChREBP değerlerinin SREBP değeri arasındaki korelasyon tablo 10' da verilmiştir. Tablo 10' da görüldüğü gibi hasta grubunun ChREBP değeri ile SREBP değeri arasında pozitif korelasyon vardır. Hasta grubunun OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120 seviyeleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 10: GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin SREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	SREBP	
OGTT 0	r = -0.098	p = 0.532
OGTT 60	r = 0.302	p = 0.055
OGTT 120	r = 0.145	p = 0.372
ChREBP	r = 0.896 <sup>**</sup>	p = <0.001

GDM' li hasta grubuna ait demografik verilerin ChREBP ile korelasyonu tablo 11' de verilmiştir. Tablo 11' de görüldüğü gibi hasta grubuna ait ChREBP değeri ile yaş arasında negatif korelasyon vardır. Hasta grubuna ait kilo ve VKİ değerleri ile ChREBP değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 11: GDM' li hasta grubuna ait demografik zelliklerin ChREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	ChREBP	
YAş	r = -0.611 <sup>**</sup>	p = <0.001
KİLO	r = -0.126	p = 0.422
VKİ	r = -0.185	p = 0.234

GDM' li hasta grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120, SREBP değerlerinin ChREBP değeri arasındaki korelasyon tablo 12' de verilmiştir. Tablo 12' de görüldüğü gibi hasta grubunun SREBP ve OGTT 60 değeri ile ChREBP değeri arasında pozitif korelasyon vardır. Hasta grubunun OGTT 0 ve OGTT 120 değerleri ile ChREBP değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 12: GDM' li hasta grubuna ait parametrelerin ChREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	ChREBP	
OGTT 0	r = -0.032	p = 0.838
OGTT 60	r = 0.412 <sup>**</sup>	p = 0.008
OGTT 120	r = 0.155	p = 0.341
SREBP	r = 0.896 <sup>**</sup>	p = < 0.001

Kontrol grubuna ait demografik verilerin OGTT 0 ile korelasyonu Tablo 13' de verilmiştir. Tablo 13' de görüldüğü gibi kontrol grubunun OGTT 0 değeri ile yaş arasında istatistiki açıdan anlamlı olarak pozitif bir korelasyon vardır (r = 0,350; p<0.05). Kontrol grubunun OGTT 0 ile kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 13: Kontrol Grubuna ait demografik özelliklerin OGTT 0 ile korelasyonu.**

Parametreler	OGTT 0	
YAŞ	r = 0,350 <sup>*</sup>	P = 0,015
KİLO	r = 0,095	p = 0,519
VKİ	r = 0,029	p = 0,846

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*.. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Kontrol grubuna ait OGTT 60, OGTT 120, SREBP, ChREBP değerlerinin OGTT 0 ile korelasyonu tablo 14’ de verilmiştir. Tablo 14’ de görüldüğü gibi kontrol grubunun OGTT 0 değeri ile OGTT 60 değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. OGTT 0 değeri ile SREBP ve ChREBP değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunun OGTT 0 ile OGTT 120 değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 14: Kontrol Grubuna ait parametrelerin OGTT 0 ile korelasyonu.**

Parametreler	OGTT 0	
OGTT 60	$r = 0.393^{**}$	$p = 0.006$
OGTT 120	$r = 0.267$	$p = 0.069$
SREBP	$r = -0.388^*$	$p = 0.019$
ChREBP	$r = -0.432^{**}$	$p = 0.005$

Kontrol grubuna ait OGTT 0, OGTT120, SREBP, ChREBP değerlerinin OGTT 60 ile korelasyonu tablo 15’ de verilmiştir. Tablo 15’ de görüldüğü gibi kontrol grubunun OGTT 60 değeri ile OGTT 0 ve OGTT120 değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunun OGTT 60 değeri ile SREBP ve ChREBP değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 15: Kontrol grubuna ait parametrelerin OGTT 60 ile korelasyonu.**

Parametreler	OGTT 60	
OGTT 0	$r = 0.393^{**}$	$P = 0.006$
OGTT 120	$r = 0.513^{**}$	$p = <0.001$
SREBP	$r = -0.199$	$p = 0.244$
ChREBP	$r = -0.147$	$p = 0.388$

Kontrol grubuna ait OGTT 0, OGTT60, SREBP, ChREBP değerlerinin OGTT 120 ile korelasyonu tablo 16’ da verilmiştir. Tablo 16’ da görüldüğü gibi kontrol grubunun OGTT 120 değeri ile OGTT 60 değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Kontrol grubunun OGTT 120 değeri ile OGTT 0, SREBP ve ChREBP değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 16: Kontrol grubuna ait parametlerinin OGTT 120 ile korelasyonu.**

Parametreler	OGTT 120	
OGTT 0	$r = 0.267$	$p = 0.069$
OGTT 60	$r = 0.513^{**}$	$p = < 0.001$
SREBP	$r = -0.218$	$p = 0.208$
ChREBP	$r = -0.223$	$p = 0.166$

Kontrol grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120, ChREBP değerlerinin SREBP değeri arasındaki korelasyon tablo 17’ de verilmiştir. Tablo 17’ de görüldüğü gibi kontrol grubunun ChREBP değeri ile SREBP değeri arasında pozitif korelasyon vardır. . Kontrol grubunun OGTT 0 değeri ile SREBP değeri arasında negatif bir korelasyon vardır. Kontrol grubunun OGTT 60 ve OGTT 120 değerleri ile SREBP değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 17: Kontrol grubuna ait parametlerinin SREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	SREBP	
OGTT 0	$r = -0.388^*$	$p = 0.019$
OGTT 60	$r = -0.199$	$p = 0.244$
OGTT 120	$r = -0.218$	$p = 0.208$
ChREBP	$r = 0.982^{**}$	$p = <0.001$

Kontrol grubuna ait demografik verilerin SREBP ile korelasyonu tablo 18’ de verilmiştir. Tablo 18’ de görüldüğü gibi kontrol grubuna ait SREBP değeri ile yaş arasında negatif korelasyon vardır. Kontrol grubuna ait SREBP değeriyle kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 18: Kontrol grubuna ait demografik özelliklerin SREBP ile korelasyonu.**

Parametreler	SREBP	
YAŞ	$r = -0.470^{**}$	$p = 0.004$
KİLO	$r = -0.065$	$p = 0.708$
VKİ	$r = -0.050$	$p = 0.772$

Kontrol grubuna ait OGTT 0, OGTT 60, OGTT 120, SREBP değerlerinin ChREBP değeri arasındaki korelasyon tablo 19’ da verilmiştir. Tablo 19’ görüldüğü gibi kontrol grubunun OGTT 0 değeri ile ChREBP değeri arasında negatif korelasyon vardır. Kontrol grubunun SREBP değeri ile ChREBP değeri arasında pozitif korelasyon vardır. Kontrol grubunun OGTT 60 ve OGTT 120 değerleri ile ChREBP değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 19: Kontrol grubuna ait parametrelerinin ChREBP ile korelasyonu**

Parametreler	ChREBP	
OGTT 0	$r = -0.432^{**}$	$p = 0.005$
OGTT 60	$r = -0.147$	$p = 0.388$
OGTT 120	$r = -0.223$	$p = 0.166$
SREBP	$r = 0.982^{**}$	$p = < 0.001$

Kontrol grubuna ait demografik verilerin ChREBP ile korelasyonu tablo 20' de verilmiştir. Tablo 20' de görüldüğü gibi kontrol grubuna ait yaş değeri ile ChREBP değeri arasında negatif korelasyon vardır. Kontrol grubuna ait kilo ve VKİ değerleri ile ChREBP değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Tablo 20: Kontrol grubuna ait demografik özelliklerin ChREBP ile korelasyonu**

Parametreler	ChREBP	
YAŞ	$r = -0.513^{**}$	$p = <0.001$
KİLO	$r = -0.255$	$p = 0.107$
VKİ	$r = -0.241$	$p = 0.129$

## 5. TARTIŞMA

SREBP' ler lipojenez, adiposit gelişimi ve kolesterol homeostazisi ile ilişkili olan transkripsiyon faktörlerinin temel ailesinin üyeleridir. SREBP-1 geni, amino-terminal transaktivasyon uzunluğu bakımından farklı olan iki proteini, SREBP-1a ve SREBP-1c' yi kodlamaktadır. Bununla birlikte, SREBP-1c' nin insanlarda ve farelerde ve aynı zamanda kültürlenmiş adiposit hücre dizilerinde beyaz adipoz dokuda eksprese edilen mRNA' nın ana biçimi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda SREBP-1c mRNA ekspresyonu açlık ile önemli derece de azaldığı ve yeniden beslenmede yükseldiği belirtilmektedir. Dahası, kültürlenmiş hücrelerde SREBP-1c ekspresyonu ve aktivitesinin, insülin tarafından düzenlendiği bulunmuştur. Daha net bir anlatımla SREBP-1c' nin adipositlerde oldukça önemli bir transkripsiyon faktörü olduğu, lipogenez, adipogenez ve insülin aktivitesinde rol oynadığı düşünüldüğünde, insan obezitesinin gelişiminde veya korunmasında da rol oynayabileceği akla ilk gelen düşünce olmaktadır.

De novo lipogenez işlevi, iki ana transkripsiyon regülatörü olan, SREBP-1c ve ChREBP tarafından yürütülmektedir. Her iki yol da, yüksek glikoz seviyesine yanıt olarak artan insülin sinyali ile aktive edilir. ChREBP, karbonhidrat tüketimine yanıt olarak glikolitik ve lipojenik gen ifadesinde önemli bir rol oynayan temel bir transkripsiyon faktörüdür. ChREBP başlangıçta karaciğere glukoz-duyarlı bir faktör olarak tanımlanırken, yeni bulgular ChREBP' nin karaciğerde olduğu kadar ince bağırsakta fruktoz ile indüklenmiş lipogenez ve glukoneojenez için de gerekli olduğunu düşündürmektedir. ChREBP, keşfinden beri glikoliz ve pentoz fosfat yolunda (Glut2, Pklr, G6pdh), lipogenezde (Acaca, Fasn, Scd1, Elovl6) ve trigliserit oluşumunda (Gpdh, Dgat2) yer alan genlerin kilit bir düzenleyicisi olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, adipojenizin altında yatan moleküler mekanizmalara ve bunları modüle etme yoluna dair kapsamlı bir araştırma ilişkili metabolik sendromlar için yeni terapötik tedavilerin geliştirilmesi için klinik açıdan önemlidir.

Yüksek lipid metabolizması, kanser hücresi proliferasyonunu artırır. Berrak hücreli renal hücreli karsinom (ccRCC), ektopik lipid birikimi ile karakterize en sık görülen böbrek kanseri alt tipidir. Burada, halka parmak protein-20' nin (RNF20) ccRCC' de bir tumor baskılayıcı olarak etki ettiğini göstermektedir. RNF20' nin aşırı ekspresyonu, ksenograftlarda tümör büyümesini ve lipid depolamasını azaltmıştır. Kanser hücrelerinde, çoğu lipid metabolitleri, hücre dışı lipid alımından ziyade, de novo lipogenezden türetilir. Çeşitli kanserlerde lipogenez ve lipid birikiminin arttığı bildirilmiştir. Özellikle ektopik lipid

birikimi, böbrek kanserlerinin en sık görülen alt tipi olan ccRCC' nin bir özelliğidir. RNF20' nin inflamasyonla ilişkili kanserlerde tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür. RNF20, protein kinaz A aktivasyonu üzerine SREBP-1c' nin baskılanmasına sebep olmakta böylece hepatik lipid metabolizmasını baskılamaktadır. Aktive SREBP-1c' nin lipojenik genleri pozitif yönde düzenlediği ve glioblastoma, prostat ve kolon kanserleri gibi bazı kanserlerde lipogenezi arttırdığı bildirilmiştir. SREBP-1c aracılı lipojenik aktivasyon, birkaç kanser de kötü prognoza yol açan tumor gelişimini, ilerlemesini ve göçünü desteklemektedir. Her ne kadar lipid metabolik yollarının ccRCC' de düzensiz olduğu iyi bilinmesine rağmen, ccRCC' de anormal lipogenez ve hücre çoğalmasına yol açan altta yatan mekanizmalar hala anlaşılmamıştır.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, RNF20' nin negatif regülasyonunun, ccRCC' de SREBP-1c aracılı lipogenez ve hücre proliferasyonunu uyardığı gözlemlenmiş. RNF20, SREBP-1c' yi inhibe ederek ccRCC tumor oluşumunu bastırırken, SREBP-1c' in genetic ve farmakolojik inhibisyonu, ccRCC hücrelerin de lipogenezi ve proliferasyonunu azalttığını tespit etmişler. Ayrıca, ccRCC hücrelerinde RNF20' nin negatif yönde regülasyonu, SREBP-1c aracılı hipofiz tumor dönüştürücü gen 1 ( PTTG1 ) aktive edilerek hücre döngüsü ilerlemesini arttırmış. Şaşırtıcı bir şekilde, ccRCC' li hastalarda, SREBP-1c aktivasyonu ve zayıf prognoz ile yakından ilişkili olan RNF20 negatif yönde düzenlenmiştir. Bu bulgular, RNF20' nin, SREBP-1c' ye bağlı lipogenezi ve PTTG1 sinyalini hafifleterek ccRCC' de bir tumor baskılayıcı olarak işlev gördüğünü göstermiştir. RNF20 mRNA ekspresyonu, hasta-eleştirilmiş normal böbrek dokularındakine kıyasla ccRCC tümörlerinde negatif yönde regüle edilmiştir. Mevcut veriler, RNF20 aşağı regülasyonunun, SREBP-1c' yi aktive ederek ccRCC tümör oluşumunu arttırdığını göstermiş. Birkaç kanıt hattı, RNF20' nin ccRCC tumor büyümesini baskıladığı fikrini desteklemektedir. İlk olarak, RNF20 ekspresyonu ccRCC tümörlerinde normal böbrek dokularındakine kıyasla azalmış ve SREBP- 1c ve FASN de dahil olmak üzere hedef genlerinin ekspresyonu ile ters korelasyon göstermiştir. Son olarak, RNF20 aşırı ekspresyonu, ccRCC ksenogreftlerinde tumor büyümesini azaltmıştır ve SREBP-1c' nin ve bunun hedef genlerinin ekspresyonunun azalması ile birliktedir. SREBP-1c' in hiperaktivasyonu ve ccRCC' de RNF20 negatif yönde regülasyon ile birlikte lipogenezi göz önüne alındığında, düzensiz SREBP-1c' in ccRCC tumor gelişimini, en azından kısmen lipojenik aktivasyon yoluyla teşvik edebileceği görülmektedir. SREBP-1c, PTTG1' in mRNA' sını ve protein ekspresyonunu ve ccRCC' de hücre çoğalmasını güçlendiren birkaç hücre döngüsü düzenleyicisini kuvvetle uyarmaktadır.

Ayrıca, RNF20 aşırı ekspresyonu, hem ccRCC hücrelerinde hem de ksenograft tümörlerinde PTTG1' i düşürmektedir, buna karşın RNF20 baskılanması, PTTG1 mRNA' sının ve protein seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. PTTG1 ekspresyonu, RNF20 ekspresyonu ile negatif ilişkili olduğu için, RNF20 düşük regülasyonunun, kısmen, SREBP-1c ile PTTG1' i yeniden düzenleyerek ccRCC gelişimini ve ilerlemesini desteklemesi muhtemeldir. Topluca, bu veriler, RNF20-SREBP-1c- PTTG1 ekseninin, ccRCC hücre çoğalması ve tüm örneğindeki kilit oyuncularından biri olduğunu gösterir. SREBP-1c' nin baskın olarak de novo lipojenezi artırarak lipid metabolizmasını düzenlediği iyi bilinmektedir. Burada, araştırmacılar SREBP-1c aracılı lipogenez ve hücre döngüsü ilerlemesini inhibe ederek RNF20' nin bir tümör baskılayıcısı olarak görev yaptığı bir model öneriyorlar. Tersine, RNF20 aşağı regülasyonu, ccRCC tümörlerinde SREBP-1c' yi aktive ederek tümör oluşumunu arttırır. Özellikle, SREBP-1c' nin PTTG1 ekspresyonunu indükleyerek hücre döngüsü ilerlemesini stimüle ettiği yeni bir yol belirledik ve verilerimiz, ccRCC' de SREBP-1c ve hücre döngüsü düzenlemesini bağlayan moleküler mekanizmalar için önemli ipuçları sağlar. Birlikte ele alındığında, araştırmacıların bulguları RNF20' nin ccRCC' de SREBP-1c-PTTG1 eksenini modüle ederek etkileyen yeni bir tümör baskılayıcı olduğunu göstermiştir (Lee HJ ve Cha JY. 2018).

Diyabetik nefropati (DN), diabetes mellitusun en yıkıcı komplikasyonlarından biridir ve makroalbuminüri, hipertansiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile karakterizedir. Son zamanlarda DN, diabetes mellituslu hastalarda önemli bir mortalite nedeni haline gelmiştir. Diyabet hastalarında glukoz kontrolü ile DN gelişimi arasında bir neden bağlantısı vardır. Ek olarak, etkin glikoz kontrolü DN albuminüri riskinde belirgin bir azalmaya yol açar. Chen ve ark. (2018) yılında yaptıkları bu çalışmada, tip II diyabetli hastalarda ChREBP ve hedef genlerinin ekspresyon düzeylerini saptamak ve glomerüler mesangial hücrelerde ChREBP' nin rollerini daha da araştırmak. Hastalar tip 2 diabetes mellitus grubuna(13 erkek, 19 kadın) ve diyabetik nefropati grubuna (12 erkekve 18) kadın olarak iki grupta incelenmiş olup aynı dönemde hastanede ailede diyabet öyküsü olmayan 30 sağlıklı olgu (NC grubu) kayıt altına alınmış. Bu çalışmada, T2DM hastalarında, yüksek glukozla tedavi edilen mesangial hücrelerde ve diyabetik farelerde ChREBP'nin yüksek ekspresyonu gözlemlenmiş. Bu nedenle, bu sonuçlarda ChREBP' nin DN gelişiminde kritik bir rol oynayabileceği gösterilmiş. Özet olarak, bu çalışma, ChREBP' nin, artan bir enflamatuar yanıt ile bir ilişki içinde , in vivo veya in vitro glikoz ile yükseldiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, ChREBP' inhibisyonu stratejisi, yüksek glukozla yanıt olarak

enflamatuar sitokinleri azaltmıştır. Bu çalışma, ChREBP' nin DN ilerlemesini kontrol etmek için yeni bir terapötik hedef olarak geliştirilebileceğini göstermektedir. Bu çalışma bizim çalışmamızın tam tersine T2DM hastalarıyla kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ChREBP seviyesi artmıştır ( $P<0.05$ ). Bu sonuçlar ChREBP' nin diyabetik farelerde ve glukozla tedavi edilen mesangial hücrelerde arttığını göstermiştir. Ayrıca, ChREBP' nin ifadesi, diyabetik farelerin karaciğerinde belirgin bir şekilde yükselir. Buna karşılık, obez farelerde ChREBP' nin düşürülmesi, glukoz intoleransı, insülin direnci ve karaciğer steatozu gibi belirgin metabolik bozukluklara neden olur (Chen Y ve ark. 2018).

Chen ve ark. (2017) yılında yaptıkları çalışmada amaçları, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) karaciğer kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı mekanizmayı açıklamaktı. AGE' ler, serbest indirgeyici şekerlerin ve reaktif karbonillerin proteinlere nonenzimatik bağlanmasının ürünleri, homeostaz sırasında vücutta oluşur. Aşırı AGE birikimi, hiperglisemi gibi patolojik durumlarda ortaya çıkar. AGE' ler ve reseptörleri arasındaki etkileşimler çeşitli hücrelerde oksidatif stres ve enflamatuar reaksiyonlara neden olur; bu nedenle, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, osteoporoz, Alzheimer hastalığı ve kanserde dahil olmak üzere farklı yaşlanma veya diyabetle ilişkili bozukluklarda rol oynar. Diabetes mellitus hastalarında kansere bağlı mortalitenin artması nedeniyle, bu çalışmalar AGE' lerin hiperglisemi ve kanser arasında potansiyel bir mekanik bağlantıyı temsil edebileceğini göstermektedir. Chen ve ark. daha önceki çalışmalarında AGE' lerin kolorektal ve karaciğer kanseri hücre proliferasyonunu arttırdığını bildirmişti. Karaciğer kanseri gibi bazı kanser türlerine sahip diyabet hastaları, diyabet hastalığının kanserin ilerlemesini desteklediğini öne sürerek kansere bağlı mortaliteyi arttırdı. Karaciğer kanseri hücre proliferasyonunu destekleyen AGEs-ROS-ChREBP yolunu bulmamız, diyabetik hastalarda karaciğer kanseri mortalitesinin artması için yeni bir açıklama sağlayabilir (Chen H ve ark. 2017).

Syeda ve ark. (2017), yılında yaptıkları çalışmada GDM olan ( $n=33$ ) ve GDM olmayan sağlıklı bireylerde ( $n=33$ ) serum kolostrum ve olgun anne sütünde irisin ve SREBP-1c seviyelerini araştırmışlardır. Annenin kan örnekleri gebeliğin 28. haftasında ve daha sonra doğumdan 6 hafta sonra, emziren annelerin anne sütü örnekleri doğumdan 72 saat sonra (kolostrum) ve doğumdan 6 hafta sonra (olgun süt) toplanmış, Irisin ve SREBP-1c düzeyleri, tüm maternal numuneler için ticari olarak temin edilebilen ELISA kitleri ile analiz edilmiştir. Bu çalışmada bizim bulgularımızı destekler mahiyette SREBP-1c profili GDM' li hastalarda düşük serum seviyelerinde benzer bir eğilim göstermiştir. SREBP-1c vücutta dolaşımdaki

hormonlar ve besin maddeleri ile kontrol edilir. SREBP-1c ekspresyonu, bozulmuş insülin sinyalleşmesinin bir sonucu olarak azalır. Bu da özellikle hamilelik sırasında düzensiz lipit sentezine neden olacaktır (Fatima SS ve ark. 2019).

Diyabet, pankreas kanseri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir, ancak mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. SREBP1, hem lipit metabolizmasında hem de tümör ilerlemesinde rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bununla birlikte, yüksek glukozlu mikro ortam, SREBP1 ve pankreas kanseri arasındaki ilişki araştırılmaya devam edilmektedir (Zhou ve ark). Zhou ve ark. yaptıkları bu çalışmada Ocak 2015-Eylül 2016 tarihleri arasında pankreas kanseri tanısı almış ve tedavi gören 267 hastanın klinik verilerini toplamış. Ameliyat geçiren ve daha ileri çalışmalar için pankreas kanserinin kesin postoperatif patolojik tanısı olan 110 hasta seçilmiş. Hastalar preoperatif kan glukoz seviyelerine göre iki gruba ayrılmış: normal glukoz grubu, 6.1 mmol / L' nin altında ve yüksek glukoz grubu, 6.1 mmol / L' nin üzerinde olanlar. SREBP1 ekspresyonunu saptamak için immünohistokimya (IHC) ve western lekeleme yöntemleri kullanılmış. SREBP1' in tümörlerin ilerlemesinde çok önemli bir rol oynadığı görülmesine rağmen, pankreas kanserindeki rolü hakkında daha az şey bilinmektedir. Bu çalışmada, normal pankreas ve pankreas kanseri dokularında SREBP1 ekspresyon seviyesi saptanmış. SREBP1' in ekspresyon seviyesi pankreas kanseri dokusunda normal pankreas dokusundan daha yüksek sonuçlar elde edilmiş (normal pankreas,  $n = 171$  ve PC,  $n = 179$ ). Pankreas kanseri hastalarında yüksek kan glukoz düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulunmuş. SREBP1, hem pankreas kanseri dokularında hem de pankreas kanseri hücre dizilerinde aşırı eksprese edilmiş. Yüksek glukozlu mikro-ortam, SREBP1 ekspresyonunu artırarak tümör proliferasyonunu desteklemiş, apoptozu bastırıp ve otofaji seviyesini inhibe etmiş. Ek olarak, otofajinin aktivasyonu SREBP1 ekspresyonunu hızlandırdı ve apoptozu bastırmış. Ayrıca, yüksek glukoz SREBP1 ekspresyonunu artırarak in vivo olarak tümör büyümesini teşvik etmiştir. Çalışmanın sonuçları, SREBP1-otofaji ekseninin, yüksek glukozlu mikro-ortamın neden olduğu tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. SREBP1, pankreas kanserinin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir hedefi temsil edebilirmiş (Zhou C ve ark. 2019).

Karaciğerde lipogenez postprandiyal durumda en yüksektir; İnsülin, FA sentezinde yer alan genleri transkripsiyonel olarak aktive eden SREBP-1c' yi aktive ederken, glikoz hem glikolizi hem de FA sentezini aktive eden karbonhidrata duyarlı eleman bağlama proteinini (ChREBP) aktive eder. SREBP-1c' nin ChREBP tarafından düzenlenmesi, glikoliz ve

lipogenez üzerindeki insülin ve glikozun etkisini kontrol eden kompleks ağa başka bir kontrol katmanı ekler. SREBP-1c ve ChREBP' ye ek olarak, normal lipogenez oranları için karaciğer X reseptörleri, ( LXR' ler) de gereklidir. LXR' ler oksisteroller ve kolesterol ara maddeleri tarafından aktive edilen transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin üyeleridir. LXR, bazal ekspresyon ve insülinin SREBP-1c transkripsiyonunun aktivasyonu için gereklidir. LXR ayrıca CHREBP ve bazı lipojenik genlerin transkripsiyonunu doğrudan aktive eder. Linden ve ark. (2018), yılında farelerde yaptıkları çalışmada CHREBP ve SREBP-1c arasındaki etkileşimin fare karaciğerlerinde postprandial glikoliz ve lipogenez için koordine edebileceğini araştırmışlardır. Linden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki veriler SREBP-1c ve CHREBP' nin glikoz ve lipid metabolizmasını düzenlemede birbiriyle örtüşen ancak farklı rollere sahip olduğu fikrini ortaya koymuştur. Bu çalışma bizim çalışmamızda CHREBP ve SREBP-1c seviyelerinin pozitif korelasyonunu desteklemektedir (Linden AG ve ark. 2018).

Karaciğer X reseptörü alfa (LXRa) ve hedef geni SREBP-1c preeklampsi (PE) plazmalarındaki ekspresyonu ve korelasyonlarını ve PE' deki önemini araştırmak amacıyla Jianhua ve ark (2016) yılında bir çalışma yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada, gebeleri iki gruba; 60 olgu (29 hafif ve 31 şiddetli) PE grubuna ve 56 normal gruba ayırmışlardır. MRNA, LXRa ve SREBP-1c proteini seviyesini, plasentalardaki ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve immünohistokimya (IHC) yöntemleri ile analiz etmişlerdir. RT-PCR ve IHC sonuçları, hem LXRa hem de SREBP- 1c' nin mRNA' sı ve protein ekspresyonunun, normal hamilelik, hafif PE ve ağır PE grupları arasındaki PE' nin derecesiyle kademeli olarak arttığını ve farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, PE' de LXRa / SREBP-1c ekseninin daha iyi anlaşılmasının, vasküler endotel hücreleri ve sitotrofoblast içindeki anormal lipid birikiminin üstesinden gelmesine faydalı olacağına inanmışlardır. Placenta dokularında LXRa ve SREBP- 1c, gebeliklerin lipid metabolizması bozukluğuna aracılık edebilir ve PE sırasında düzenleyici bir rol oynayabilir. LXRa / SREBP-1c inhibitörleri veya antagonistleri ile ilgili gelecekteki çalışma ve plasentalarda ekspresyonlarının kontrolünün etkili olması PE' nin önlenmesi ve tedavisi için yeni ipuçları sağlayabileceğini öngörmüşlerdir (Jianhua L ve ark. 2016).

Literatür taramalarımızın sonucunda karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkisi kanıtlanmış olan ChREBP ve SREBP1-c proteinlerinin kan (serum) seviyelerinin gestasyonel diyabetes mellitus olan kadınlar üzerinde çalışılmadığı tespit edilmiştir. Bu sebepten dolayı çalışmamızın mevcut bilgilere katkı sağlayacağına ve ChREBP ve SREBP-1c proteinlerinin

biyolojik aktivitesinin tanımlanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız

## 6. KAYNAKÇA

- Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open*. 2014;4:e005394.
- Adams CM, Goldstein JL, Brown MS. Cholesterol-induced conformational change in SCAP enhanced by Insig proteins and mimicked by cationic amphiphiles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10647–652.
- Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;7;451(Pt A):14-20.
- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30: Supple 2:S112-9
- Boergesen M, Poulsen LI, Schmidt SF, Frigerio F, Maechler P, Mandrup S. ChREBP mediates glucose repression of peroxisome proliferator activates receptor alpha expression in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*. 2011;15;286(15):13214-25
- Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*. 1997;89(3):331–40.
- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
- Chen Y, Wang YJ, Zhao Y, Wang JC. Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) modulates the inflammatory response of mesangial cells in response to glucose. *Biosci Rep*. 2018;7;38(6). pii: BSR20180767.
- Chen H, Li Y, Zhu Y, Wu L, Meng J, Lin N, Yang D, Li M, Ding W, Tong X, Su Q. Advanced glycation end products promote ChREBP expression and cell proliferation in liver cancer cells by increasing reactive oxygen species. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(33):e7456.
- De Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):65-76
- Dörnemann R, Koch R, Möllmann U, Falkenberg MK, Möllers M, Klockenbusch W, Schmitz R. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *J Perinat Med*. 2017;26;45(5):595-601.
- Fatima SS, Khalid E, Ladak AA, Ali SA. Colostrum and mature breast milk analysis of serum irisin and sterol regulatory element-binding proteins-1c in gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(18):2993-2999
- Gandhi P, Farrell T. Gestational diabetes mellitus (GDM) screening in morbidly obese pregnant women. *Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):329-32.
- Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4166-71.
- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:176-85.
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, Pasichnyk D, Seida JC, Donovan L. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;(210):1-327
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109(9):1125–31.
- Jianhua L, Xueqin M, Jifen H. Expression and clinical significance of LXR $\alpha$  and SREBP-1c in placentas of preeclampsia. *Open Med (Wars)*. 2016;13;11(1):292-296.

- Kalamegham R, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Prevalence of gestational fasting and postload single dysglycemia in Mexican-American women and their relative significance in identifying carbohydrate intolerance. *Am J Perinatol* 2010;27(9): 697-704.
- Krycer JR, Sharpe LJ, Luu W, Brown AJ. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2010;21(5):268–76.
- Lee HJ, Cha JY. Recent insights into the role of ChREBP in intestinal fructose absorption and metabolism. *BMB Rep*. 2018;51(9):429-36
- Lee JH, Jeon YG, Lee KH, Lee HW, Park J, Jang H, Kang M, Lee HS, Cho HJ, Nam DH, Kwak C, Kim JB. RNF20 Suppresses Tumorigenesis by Inhibiting the SREBP-1c-PTTG1 Axis in Kidney Cancer. *Mol Cell Biol*. 2017;37(22). pii: e00265-17.
- Li T, Chen K, Liu G, Huang LP, Chen L, Wang QW, Hu CL, Hou LJ. Calorie restriction prevents the development of insulin resistance and impaired lipid metabolism in gestational diabetes offspring. *Pediatr Res*. 2017;81(4):663-71.
- Linden AG, Li S, Choi HY, Fang F, Fukasawa M, Uyeda K, Hammer RE, Horton JD, Engelking LJ, Liang G. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice. *J Lipid Res*. 2018;59(3):475-487.
- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2012-7
- Rivellese AA, Giacco R, Costabile G. Dietary carbohydrates for diabetics. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):563-9
- Sakiyama H, Wynn RM, Lee WR, Fukasawa M, Mizuguchi H, Gardner KH, Repa JJ, Uyeda K. Regulation of nuclear import/export of carbohydrate response element bindingprotein (ChREBP): interaction of an alpha-helix of ChREBP with the 14-3 3 proteins and regulation by phosphorylation. *J Biol Chem*. 2008;283(36): 24899-908.
- Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):348-56.
- Sundqvist A, Ericsson J. Transcription-dependent degradation controls the stability of the SREBP family of transcription factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):13833–13838.
- Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: Development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(6): 499-504.
- Xu Xu, So JS, Park JG, Lee AH. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Semin Liver Dis*. 2013;33(4):301-11
- Zhou C, Qian W, Li J, Ma J, Chen X, Jiang Z, Cheng L, Duan W, Wang Z, Wu Z, Ma Q, Li X. High glucose microenvironment accelerates tumor growth via SREBP1-autophagy axis in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;11;38(1):302

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:82

Toplantı Tarihi: 08 Şubat 2019

**Karar Sayısı:2019/1700:**Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR' in "Gestasyonel Diyabette ChREBP ve SREBP-1c Seviyelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 29.01.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Nurgül EROĞLU' nun yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR' in sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR

Yardımcı Araştırmacılar: Prof. Dr. Mehmet Cengiz ÇOLAKOĞLU, Nurgül EROĞLU



**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**  
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Ek: Etik Kurul Kararı

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü**

**ÖZGEÇMİŞ**

Adı Soyadı:	NURGÜL EROĞLU	İmza	
Doğum Yeri:	HABİLLER		
Doğum Tarihi:	20.11.1978		
Medeni Durumu:	EVLİ		

**Öğrenim Durumu**

Derece	Okulun Adı	Program	Yıl
İlköğretim	ZAFER İLKÖĞRETİM OKULU	İlköğretim	1991
Ortaöğretim	MERAM KIZ ORTAOKULU	Ortaöğretim	1994
Lise	ATATÜRK KIZ LİSESİ	Sayısal	1997
Önlisans	S.H.M.Y.O TIBBİ LABORATUVAR BÖLÜMÜ	Tıbbi Laboratuvar	2000
Lisans	S.Ü FEN EDEBİYAT FAK.BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	Biyoloji	2001
Tezsiz Yüksek Lisans	S.Ü FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	Fen Edebiyat	2006
Yüksek Lisans	NEÜ MERAM TIP FAK. TIBBİ BİYOKİMYA A.D	Tıbbi Biyokimya	2019
Becerileri			
İlgi Alanları			
İş Deneyimi	NEÜ MERAM TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA LABORATUVARI		

Aldığı Ödüller	
Hakkımda bilgi almak için önerebileceğim şahıslar ve Tel:	Doç. Dr. F. Hümeysra Yerlikaya Aydemir
Tel:	05056648707 0332-2236326
Adres:	NEÜ MERAM TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARI
E- mail	nurguleroglu42@gmail.com