

**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA OKSİDATİF STRES

ERDAL ŞANLIDAĞ

BİYOKİMYA PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LEFKOŞA-2014

**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA OKSİDATİF STRES

ERDAL ŞANLIDAĞ

BİYOKİMYA PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLDAL MEHMETÇİK**

LEFKOŞA-2014

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

İTHAF

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Oksidatif Stres adlı çalışmam için maddi ve manevi olarak her zaman bana destek olan annem Nermin Şanlıdağ ve babam Özdemir Şanlıdağ'a, iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan ve bu çalışmam için elinden gelen her desteği veren sevgili nişanlım Burcu Erhürman'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bana karşı göstermiş olduğu sabır ve desteklerinden dolayı Hocam Prof.Dr.Güldal Mehmetçik ile bu çalışmam için elinden gelen her türlü yardımı emeklerine acımadan yapan Hocam Dr. Eda Becer'e , Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastahanesi Diyabet Merkezinde çalışmama yardımcı olan başta Dr. Hasan Sav ve Ziya Salman ile Aynur Baykal, Ayşe Doğan ve Nilgün Kaya'ya, buraya yazamadığım tüm aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
ÖZET.....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi	3
2.2. Diabetes Mellitus'un Tanımı.....	4
2.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	7
2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	9
2.3.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları.....	16
2.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Görülen Kronik Komplikasyonlar.....	17
2.3.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Tedavisi	18
2.4. Gestasyonel Diyabet.....	19
2.5. Oksitadif Stres	21
2.5.1. Serbest Radikaller	21
2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	24
2.5.2.1. Süperoksit Anyonu	24
2.5.2.2. Hidrojen Peroksit.....	25
2.5.2.3. Hidroksil Radikali	26
2.5.3. Serbest Radikalleri Oluşturan Başlıca Mekanizmalar.....	27
2.5.3.1. Otooksidasyon	27
2.5.3.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi.....	28

2.5.3.3. Enzimatik Oksidasyonlar	30
2.5.4. Serbest Radikal Oluşumunu Etkileyen Faktörler	31
2.5.5. Serbest Radikallerin Etkileri	31
2.5.5.1. Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri.....	31
2.5.5.2. Serbest Radikallerin Negatif Etkileri.....	31
2.5.5.3. Serbest radikallerin proteinlere etkileri	32
2.5.5.4. Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA'ya etkileri.....	32
2.5.5.5. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri	33
2.6. Lipit Peroksidasyonu.....	33
2.6.1. Malondialdehit (MDA)	34
2.7. Antioksidan Sistem	35
2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	36
2.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	36
2.7.1.2. Katalaz (CAT)	36
2.7.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx).....	36
2.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	37
2.7.2.1. Askorbik Asit (Vitamin C).....	37
2.7.2.2. Alfa-Tokoferol (Vitamin E)	37
2.7.2.3. Glutasyon (GSH)	37
2.8. Diyabet ve Oksidatif Stres.....	38
2.8.1. Diyabete Etki Eden Serbest Radikaller	40
2.8.2. Diyabet ve Lipit Peroksidasyonu	41
2.8.3. Diyabette Anti-oksidan Mekanizmalar	42
2.8.3.1. Süperoksit Dismutaz.....	42
2.8.3.2. Katalaz.....	42
2.8.3.3. Glutasyon Peroksidaz	42
2.8.3.4. Glutasyon Redüktaz.....	42
2.8.3.5. Glutasyon S-Transferaz	43
2.8.3.6. Vitaminler.....	43
2.8.3.7. Glutasyon	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	47

5. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR	52
FORMLAR	61
ETİK KURUL KARARI	68
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	5
Tablo 2-2. Farklı kan örneklerinde glukoz düzeylerini , plazma glukoz değerlerine uyarlamak için yapılan hesaplama formülleri.	6
Tablo 2-3. Diyabette etiyolojik sınıflandırma.....	8
Tablo 2-4. Serbest radikallerin sınıflandırılması ve türleri.	23
Tablo 4-1. Kontrol ve tip 2 diyabet hasta gruplarına ait antropometrik verilerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 4-2. Kontrol ve tip 2 diyabet gruplarına ait biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.	48
Tablo 4-3 Tip 2 diyabet hasta grubunda yer alan bireylerin MDA düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları.	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Erişkinlerde diyabet taraması ve tanımlanması.	12
Şekil 2-2. Gestasyonel diyabet taraması ve tanı testleri.	20
Şekil 2-3. Oksidatif stres.	21
Şekil 2-4. Süperoksit anyon oluşumu.	24
Şekil 2-5. Hidrojen peroksit oluşumu.	25
Şekil 2-6. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu hidroksil radikali oluşumu.	26
Şekil 2-7. Lipit oksidasyon mekanizması.	28
Şekil 2-8. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.	35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CAT	: Katalaz
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
GSH	: Glutatyon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	: Uluslararası Kimyacılar Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
IR	: İnsülün Direnci
LADA	: Yetişkin Latent Otoimmün Diyabet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Nötrofil Miyoleperoksidaz
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmaya Diabetes Mellitus
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi

PUFA : Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

ROT : Reaktif Oksijen Türleri

SOD : Süperoksit Dismutaz

TBARS : Tiyoarbitürik Asit Reaktif Maddeler

TCA : Trikloroasetik Asit Çözeltilisi

UKPDS : Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

XOD : Ksantin Oksidaz

ÖZET

Şanlıdağ E. Tip 2 Diyabet Hastalarında Oksidatif Stres. Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, 2014.

Diabetes mellitus, insülin salgılanması, etkisi veya her ikisinin de bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan yaygın bir metabolik hastalıktır. Hiperglisemi diyabet hastalarında çeşitli yollarla oksidatif stresi artırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı tip 2 diabetes mellitus hastalarında ve kontrol grubunda lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondildehit (MDA) düzeyinin belirlenmesidir. Ayrıca MDA ile diğer biyokimyasal parametreler ve HbA_{1c} arasındaki ilişkinin de belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 50 tip 2 diyabet hastası ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 50 gönüllü birey dahil edilmiştir. Açlık glukozu, HDL-kolesterol (HDL-C), triglyserit (TG), total kolesterol (TC), LDL-kolesterol (LDL-C), HbA_{1c} and antropometrik parameterler ölçülmüştür. Lipit peroksidasyon belirteci olarak serum MDA düzeyi ölçülmüştür. Tip 2 diabetes mellitus hastalarına ait serum MDA düzeyi kontrol grubu bireylerine göre daha yüksek seviyededir (p=0.009). Ayrıca, plazma glukoz , trigliserit ve HbA_{1c} düzeyleri tip 2 diabetes mellitus hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). HDL-kolesterol düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük düzeyde bulunmuştur (p <0.05). Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında MDA seviyesi TC, HDL-C ve HbA_{1c} ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon göstermektedir (p<0.05). Çalışmamız sonucunda hipergliseminin MDA seviyesinin artışı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca artmış MDA düzeyinin tip 2 diabetes mellitus'un patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT

Şanlıdağ E. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Near East University, Institute of Health Science, Biochemistry, Master Thesis, Nicosia, 2014.

Diabetes mellitus is a common metabolic disorder resulting from defects in insulin secretion or action, or both. Hyperglycemia can increase oxidative stress through several pathways in diabetes mellitus patients. The aim of this study was to determine lipid peroxidation end product such as serum malondialdehyde (MDA) levels in type 2 diabetes mellitus patients and control subjects and evaluate their association with other biochemical parameters and HbA_{1c}. The study included 50 type 2 diabetes mellitus patients and 50 control subjects. Fasting glucose, HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HbA_{1c} and anthropometric parameters were measured. MDA levels were measured for the markers of lipid peroxidation. Serum MDA levels were higher in type 2 diabetes mellitus patients when compared to the control group ($p=0.009$). Additionally, plasma glucose, triglycerides and HbA_{1c} levels were significantly higher in type 2 diabetes mellitus patients ($p<0.05$) but they had significantly lower mean HDL-cholesterol ($p<0.05$) levels. In type 2 diabetes mellitus patients, MDA levels were significantly correlated with TC, HDL-C and HbA_{1c} ($p<0.05$). Our results suggest that hyperglycemia in diabetes is associated with elevated levels of serum MDA levels. MDA could have a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insulinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasını da etkilemektedir. Toplumun %5-10'unda görülen ve hastaların %80'inden fazlasının 40 yaşı üstü olduğu tip 2 diyabette, insülin salgısı normal veya normalden fazla olduğu halde, glukozun organizmaya alınması sonucu artan plazma glukoz düzeylerine insülin cevabında azalma olmaktadır. Kontrol altına alınmamış ve yüksek seyreden kan şekeri uzun vadede çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Şişmanlık (obesite) sıkça tip 2 diyabet ile birlikte olup kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, sinir sistemi hastalığı nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonları sonucu felç, gangren veya koroner hastalıkların meydana gelmesi riskini artırmaktadır. Diabetes mellitus dünyada yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan hastalıkların başında gelir. Diyabette görülen oksidatif stres, diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda aşırı reaktif oksijen türleri artışı ve azalmış antioksidan savunma sistemi mekanizması sonucunda oksidatif stres meydana geldiği bildirilmiştir (Abou-Sheif et al, 2004).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipit peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir. Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği

savunulmuştur. Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabileceği düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur. Diyabette, proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikoz bağlanması (glikozilizasyon) ve bunun diyabette artmış olması, glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelmektedir. Serbest radikallerin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etkileri lipit peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Lipit peroksidasyonunun son bileşeni olan malondialdehit (MDA) peroksidasyona uğramış çoklu doymamış yağ asitlerinin ürünü olan üç karbonlu bir aldehitidir. MDA, oksidatif stresin bir biyolojik belirteçidir. Diyabet hastalarında artmış oksidatif strese bağlı olarak serum MDA seviyesinde artış meydana gelmektedir.

Deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonunun önemli derecede arttırdığı gösterilmiş ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (Van Dam et al., 1995).

Çalışmamızın amacı çalışma grubunda yer alan Tip 2 Diyabet hastalarının hematolojik parametrelerinin, lipit profillerinin ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre olan farklarının belirlenmesidir. Ayrıca her iki grupta yer alan bireylerin antropometrik değerlerinin de belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir (Sodeman, 1992). Diabetes mellitus' a tarih yapıtlarında ilk kez M.Ö. 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde rastlanmıştır. Bu papirüslerde bol su içme ve aşırı idrara çıkma ile seyreden bir hastalıktan bahsedilmektedir. M.Ö. 5. yüzyılda Hint uygarlığında "Medhumeh" adı verilen, aşırı susama ve ağız kokusu ile birlikte "ballı idrarla" seyreden bir hastalıktan bahsedilmiştir. Bu hastalığa sahip kişilerin genelde şişman insanlar olduğu ve hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri belirtilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130 – 200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim Arataeus vermiştir. Dört ciltlik eserinde diyabeti "hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla kesilmez, fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama, daha sonra da ölüm gelir." diyerek tanımlarken diyabetle ilgili ilk önemli belgeyi hazırlamıştır.

M.S. 9. y.y.'da İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y. İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. y.y.'da William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus" u ekledi. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glikoz" olduğunu açıkladı. 19. y.y.'da Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 19. y.y.'ın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve "asidoz" terimini yerleştirmiştir. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes Mellitus'da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı (Hatemi, 1996).

1940'lı yıllarda orta ve uzun etkili farklı insülinler keşfedildi. 1964 yılında insülin molekülü sentez edilmeye başlandı. 1970'li yıllarda oral antidiyabetik ilaçlar hızla

geliştirilmeye ve daha sonra ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde kullanılmaya başlandı. Böylece diyabet tedavisinde pankreas transplantasyonundan immunoterapiye doğru uzanan yeni bir başladı (Hatemi, 1996).

2.2. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır.

Dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından belirlenmiştir. Buna göre diabetes mellitusun en basit tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir (WHO, 1994).

Son 10 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında glukoz metabolizmasındaki diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamış, ardından 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlanan tanı kriterlerini küçük revizyonlarla kabul etmiştir. 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glisemisi (IFG) tanımını ekleyerek diyabet tanımında revizyona gitmiştir. DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise 2006 yılındaki raporlarında 1999 kriterlerinin korunmasını benimserken; ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılındaki son konsensus raporunda 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Günümüzde diyabet tanımlaması için geçerli olan bu düzenlemedir (Dinçcağ N, 2011).

Tablo 2-1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.
 ** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.
 *** Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.
 DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Tablo 2-1’den anlaşılabacağı üzere diyabet tanısında dört yöntem geçerlidir. Çok ağır semptomların olduğu durumlar dışında tanının ertesi gün bir başka yöntemle doğrulanması gerekir. Tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan 75 g glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıdır; ancak bu yöntemin aynı kişide bile günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek ve maliyet gerektirmesi kullanımını güçleştirmektedir. Buna karşın açlık glisemisinin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması pratikte kullanımını artırmaktadır. Tanı kriterlerinde esas alınan, venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle yapılan ölçüm değerleridir. Klinikte ya da hastaların ev ölçümlerinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum örneklerinde glisemi değerleri Tablo 2-2’de belirtilen formüllerde gösterildiği gibi biraz daha düşüktür. Ancak, son yıllarda kapiller kan ölçümü yapan cihazların plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir (Dinççağ N, 2011).

Tablo 2-2. Farklı kan örneklerinde glukoz düzeylerini , plazma glukoz değerlerine uyarlamak için yapılan hesaplama formülleri.

Plazma glukoz (mg/dL)= $0.558 + [20.254 \times \text{tam kan glukoz (mg/dL)}] / 18$

Plazma glukoz (mg/dl)= $0.102 + [19.295 \times \text{kapiller kan glukoz (mg/dL)}] / 18$

Plazma glukoz (mg/dl)= $-0.137 + [18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dL)}] / 18$

Buna göre venöz plazmada 126 mg/dL olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~%11 (112 mg/dL), kapiller kanda ~%7 (118 mg/dL), serumda ise ~%5 (120 mg/dL) daha düşük ölçülür.

HbA_{1C} (A1C)'nin standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllardır tanı amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Ancak ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu bir komitenin 2008 yılından beri yaptıkları bir dizi çalışma sonrasında, uluslararası standardizasyon kurallarını sağlamak koşuluyla diyabet tanısı için kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemişler ve A1C değerinin > %6.5, açlık plazma glukozu değerinin > 126 mg/dL olduğu durumların diyabet olarak kabul edilmesini ve A1C değerinin standart OGT'ye alternatif bir tanı yöntemi olarak benimsenmesini önermişlerdir. Bu öneri, A_{1C} ölçümünün henüz her merkezde standardizasyona uygunluğunun sağlanamadığı düşünülürse, ülkemiz koşullarında şimdilik geçerli değildir (Dinççağ N, 2011).

Tablo 2-1'de belirtilen IFG ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT), önceki yıllarda “latent diyabet”, “şimik diyabet”, “sınırdaki diyabet” olarak adlandırılmıştı. Bugün “prediyabet” olarak kabul edilen bu tanımlamalar, diyabet ve kardiyovasküler

hastalık gelişiminde önemli risk faktörleridir. Günümüzde “izole IFG”, “izole IGT” ve “kombine IFG + IGT” kavramları kabul görmektedir. Tanımlamalar Tablo 2-1’den de anlaşıldığı gibi “izole IFG” açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL ve ikinci saat plazma glukozunun < 140 mg/dL; “izole IGT” ise açlık plazma glukozu < 100 mg/dL ve ikinci saat plazma glukozunun 140-199 mg/dL olması durumudur. Kombine IFG + IGT durumu glukoz metabolizmasının daha ileri düzeyde bozukluğunu ifade eder. Bu durumda hem açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL, hem de ikinci saat plazma glukozu 140-199 mg/dL düzeyindedir (Dinççağ N, 2011).

2.3. Diabetes Mellitus’un Sınıflandırılması

Diyabet tanısı alan hastada diyabet sınıflaması, klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapılır. Tablo 2-3’te özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunların üçü [Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet] primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

İyi bir glisemik kontrol sağlayabilmek için herşeyden önce diyabet tiplemesinin doğru yapıldığından emin olmak gerekir. Yeni tanı almış 5102 Tip 2 diyabet hastasının 20 yıl izlendiği Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS)’nda hastaların %11’inde pankreas adacık antikorlarının bulunduğu ve bu olguların çoğunda ilk birkaç yıl içinde insülin gereksiniminin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle ileri yaşta ortaya çıkan, zayıf diyabetlilerde “Latent Autoimmun Diabetes of Adults (LADA)” ya da yavaş seyirli tip 1 diyabet (veya tip 1.5) adı verilen bu tanımlama akla getirilmelidir. Ayrıca, günümüzde obezitenin genç ve adölesan yaşlara kayması fenotipik olarak Tip 2 diyabete uyan olgularla da karşılaşmamıza yol açmaktadır. Literatürde tip 3 diyabet, dual diyabet, hibrid diyabet, duble diyabet gibi adlarla tanımlanan bu olguların da tanınması ve tedavileri özel bir dikkat ve beceri gerektirmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabet ile aynı belirti ve bulguları saptanabilen Tip 3 diyabet tanısında dikkate alınması gereken özellikler şunlardır: Hastada obeziteyle ilişkili olarak insülin direnci belirtilerinin yanı sıra otoimmüniteyle ilişkili olarak pankreas adacık

hücrelerine karşı otoantikörler da mevcuttur ve tedavide insülin ve insülin direncine yönelik ajanların beraber kullanımı gerekebilir.

Tablo 2-3. Diyabette etiyolojik sınıflandırma.

I. Tip 1 diyabet	
Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta-hücre yıkımı	
A. Immün aracılıklı	B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet	
İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.	
III. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	
• 20. kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. kromozom, glukokinaz (MODY2) • 12. kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. kromozom, CEL (MODY8) • 7. kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. kromozom, INS (MODY10) • Mitokondriyal DNA • 11. kromozom, neonatal diyabet (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri	
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	
Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu, Lipoatrofik diyabet vd.	
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları	
Fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibrozis, pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi	
D. Endokrinopatiler	
Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma	
E. İlaç veya kimyasal ajanlar	
Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar (HIV tedavisi), beta-adrenerjik agonistler, diazoksit, fenitoin, glukokortikoidler, alfa-interferon, nikotinik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri, tiyazidler, tiroid hormonu, Vacor, diğerleri (posttransplant diyabet)	
F. Immün aracılıklı nadir diyabet formları	
Stiff-man sendromu, antiinsülin reseptör antikörleri	
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (monogenik diyabet formları)	
Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Alström sendromu	
IV. Gestasyonel diyabet	
Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4 α Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF-11: Kruppel-like factor-11, CEL: Carboxyl esterlipase (bile-saly dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diyabet hastalarında mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında nonimmün (tip 1B) beta-hücre yıkımı vardır. Riskli doku grubu yatkınlığı zemininde çevresel tetikleyici faktörler (virüs, toksin, emosyonel stres vs.) ile tetiklenen otoimmünitenin pankreas beta-hücrelerini harap etmesidir. Beta-hücre hasarı ilerleyicidir. Beta-hücre kitlesi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Başlangıçta otoantikorlar pozitif bulunur. Ayrıca otoimmünite dışındaki bazı nedenlerden dolayı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişebilmektedir. Otoantikorlar saptanmaz.

Tip 1 Diyabet'in özelliklerinden bir tanesi ilerleyici beta-hücre harabiyetidir. Hücre yıkım hızı ortaya çıkış yaşını belirlemektedir. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi, puberte ve geç adölesan olmak üzere üç yaş grubunda pik yapar. Ancak yıkımın daha yavaş olduğu durumda klinik belirtilerin ortaya çıkışı daha ileri yaşlarda görülür. İleri yaşta görülen bu formu LADA ya da tip 1.5 olarak tanımlanır; azımsanmayacak sıklıkta olup, çocukluk çağı diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hastalarda hiperglisemiye ilişkin semptomlar ve bulgular aniden ortaya çıkar. Tip 1 Diyabet hastaları genellikle zayıf ya da normal kilodadır.

Tip 1 Diyabette tedavi şekli mutlak eksik olanı, yani insülini yerine koyma tedavisidir. 1911 yılında insülinin keşfi, Tip 1 diyabetli bireye yaşama hakkı sağlamıştır. İnsülin enjeksiyonlarının (enjektör, kalem ya da pompa) yanı sıra eğitim, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz önemli tedavi basamaklarıdır.

2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Yaşam tarzının değişmesi ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle sıklığı giderek artan bir hastalıktır. IDF tarafından yayınlanan son Diyabet Atlasına göre 2011 yılı sonu itibarıyla dünyada 20-79 yaş grubundaki diyabet nüfusunun 366 milyona ulaştığı ve bu sayının 2030 yılına kadar %51 artış ile 552 milyona varacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde de diyabet prevalansındaki artış hızı, dünya ülkelerinden geri

kalmamaktadır. Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde olan bireyleri kapsayan, 1998 yılında yapılmış TURDEP-I çalışmasında %7.2 olan diyabet prevalansı, 2010 yılında aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile %13.7 düzeyine ulaşmıştır. Bu rakam, Türkiye’deki nüfusun 6.5 milyonu aştığına işaret etmektedir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti için böyle bir çalışma olmadığı saptanmıştır.

Toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak isimlendirilen (NIDDM) Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici B(beta) hücre disfonksiyonu ile relatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir (Yki-Jarvinen, 1994).

İlerleyici bir hastalık olan Tip 2 diyabette poligenetik olarak formatlanmış başlıca iki temel defekt söz konusudur. Bunlar; insülin direnci ve beta-hücresinde insülin sekresyon defektidir. Son yıllarda inkretin hormonların eksikliğinin yol açtığı glukagon yüksekliğinin de Tip 2 diyabet fizyopatolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.

İnsülin direnci, hücre-reseptör defektidir; buna bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında sorun vardır; bu nedenle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Beta-hücresindeki insülin sekresyon defekti nedeniyle de kan glukoz düzeyine yanıt olarak beklenen yeterli insülin salgılanamaz. Bu iki defekt birbirini kompanse ettiği sürece hastalık aşikar hale geçmez. Ancak beslenme düzeni, fiziksel inaktivite, stres ya da ilaç gibi çevresel faktörler nedeniyle defektler arasındaki kompensasyon bozulduğunda diyabet belirtileri ortaya çıkmaya başlar.

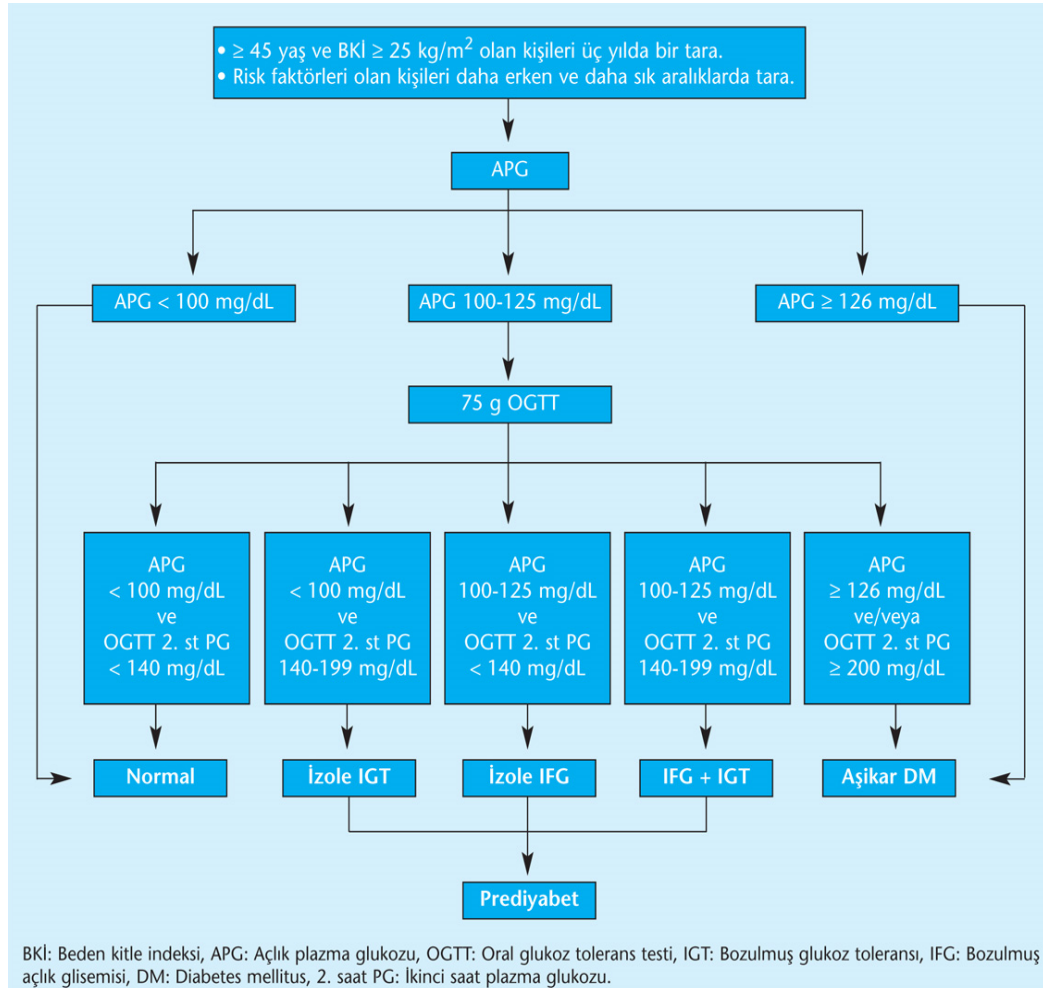
Hastalığın ortaya çıkmasından yıllarca öncesinde, kas ve karaciğer gibi ana hedef organlarda mevcut olan insülin direnci nedeniyle yeterince kullanılamayan glukoz, esasen defektli olan pankreas beta-hücrelerini aşırı çalışmaya zorlar; böylelikle artan hiperinsülinemi nedeniyle normoglisemi sürdürülür. Tam bu dönemde periferik kanda insülin düzeyi ölçülürse, aslında normal kabul edilen düzeyden daha yüksek

değerlerde (hiperinsülinemi) olduğu saptanabilir. Fakat hastalığın doğal sürecinde yük altında çalışmakta olan pankreas beta-hücrelerinden insülin sekresyonu giderek azalmaya başlar ve öncelikle toklukta olmak üzere glisemi düzeyleri artmaya başlar; klinik belirtiler (yemek sonrası uyku hali, halsizlik ya da reaktif hipoglisemi semptomları) ortaya çıkar.

Kural olarak insülin direnci olan hastalarda diyabetin aşık hale gelmeden önceki döneminde insülin direnci sendromu (IRS) veya metabolik sendrom mevcuttur. İnsülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak tanımlanan klinik tabloda bazı klinik ve biyokimyasal özellikler, örneğin; santral (viseral) obezite, hipertansiyon, dislipitemi (yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol, yüksek LDL-kolesterol), disglisemi ve hiperürisemi gibi durumların biri ya da birkaçı birlikte saptanabilir. Metabolik sendrom üzerinden gelişen farklı mekanizmalar endotel disfonksiyonuna yol açarak hiperkoagülabilite ve vasküler inflamasyona sebep olur; bu da diyabeti preklinik dönemden başlayarak kardiyovasküler hastalık eşdeğeri haline getirir. Hastalığın doğal seyri, sağlıklı yaşam biçimine dönüşüm tedbirleriyle durdurulamazsa, süreç içinde beta-hücrelerinin yıkımı artacak, yüksek kan şekeri değerleri yalnızca postprandiyal dönemde değil, açlık ve yemek öncesinde de saptanır hale gelecektir. Tablo kontrolsüz hiperglisemi haline dönüştüğünde, ateroskleroz hızlanacak, bulguları da kardiyovasküler hastalık kliniği olarak karşımıza çıkacaktır. Bu dönem öncesinde riskli hastaları tarama ve tanılama önemlidir. Erişkinlerde Tip 2 diyabet tarama ve tanılması Şekil 2-1’de gösterilmiştir (Holman, 2002).

Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diyabetin patogenezinin, beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretim artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretim artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat Tip 2 Diyabet' in ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta

hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir. Tip 2 Diyabet' deki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında karşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (Groop, 1993).



Şekil 2-1. Erişkinlerde diyabet taraması ve tanımlanması.

Tip 2 diyabet'in patogenezinden birinci derecede sorumlu olan bozukluk insülin direncidir. İnsülin direnci, normal konsantrasyonlarındaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir. İnsülin direnci Tip 2 Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları önemli bir klinik

göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezde ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada glikojen olarak depolanmasını yada enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenbilmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya tip 2 diyabetin geliştiğini göstermektedir. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT' si olan sağlıklı bireylerin % 25' inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25' inde insülin direnci saptanmıştır (Altuntaş, 2001).

Tip 2 diyabet hastalarında insulın direnci genel bir bulgudur. İnsulın direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (Mantzoros et al. ,1995).

Tip 2 diyabetli kişilerin normal glukoz toleranslı 1. derece akrabalarında, anne ve babası diabetik olan normal glukoz toleranslı çocuklarda, glukoz tolerans bozukluğu olan normal kilolu ve obez kişilerde ve hafif açlık hiperglisemisi olan tip 2 diyabetlilerde hem bazal hemde uyarılmış plazma insülin seviyeleri yüksektir. Yukarıda belirtilen tüm gruplarda, insülin-klemp tekniği ile ölçülen insüline karşı doku sensitivitesi azalmıştır.

Prospektif alışmalar hiperinsülinemi ve insülin direncinin, bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunun da tip-II DM'un öncüsü olduğunu göstermiştir (Yki-Jarvinen, 1994). Yüksek risk gruplarında yapılan çalışmalar insülinin etkisindeki kalıtsal defektin, glikojen sentez yolunda veya muhtemelen glukoz transportundaki bir anormallikten kaynaklandığını göstermektedir (DeFronzo et al., 1997).

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip 2 diyabetli kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (Mitrakou et al. , 1992).

Diyabette insülin direnci nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak IR'nın yeterince ağırlaşmasıyla kompensatuar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β -hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regölasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak IR'nı daha da artırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. alışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birliktedir. Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, privat dehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici

etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (Gedik et al.,1996).

Yukarıda anlatılanlar tip 2 diyabetteki insülin direncinin genetik temeli ise de obezite, fizik aktivite azlığı gibi edinsel faktörler de insülin etkisinin bozulmasına katkıda bulunur.(Koyuer, 2005)

Tip 2 Diabetes mellitus üç evreye ayrılır :

Preklinik evre, beta hücre fonksiyonları normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) asılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. OGTT normaldir.

Bozulmuş glukoz toleransı dönemi, aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sahip olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikar diyabet ortaya çıksa da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

Aşikar diyabet, bu döneme geçişte üç önemli mekanizma isler. En önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciger glukoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glukoz

toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır. Aşık diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetik ajanlar tedavi için yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (Gündoğdu, 1996).

2.3.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz; hiperglisemi, asidoz ve plazma keton yoğunluğunun yüksek olması ile karakterizedir. Karaciğerde aşırı yıkım nedeniyle plazma keton cisimleri yükselmektedir (Brownlec et al. , 1988). Diyabetik ketoasidozlu hastalar, genellikle birkaç gün süren poliüri, polidipsi ile bulantı, kusma, anoreksi ve bazen karın ağrısı yakınmaları ile başvurmaktadırlar. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda, takipne, dehidratasyon, nefeste aseton kokusu ve mental durumda dezoryantasyonla koma arasında olabilen bir değişiklik mevcuttur.

Diyabetik ketoasidozun tedavisinde, devamlı intravenöz insülin enjeksiyonu, intermitant, intramuskuler veya subkütan bolus şeklinde insülin uygulanabilir. Bu hastalarda dehidratasyon düzeltilmeli ve elektrolit takibi yapılmalıdır (Faster et al. , 1983).

Nonketotik hiperozmolar sendrom tip 2 diyabette görülen diğer bir komplikasyondur. Bu hastalarda kan şekeri çok yüksek olmasına rağmen ketoz ve asidoz yoktur. Bu hastalarda; dehidratasyon, hipovolemi ve konfüzyonla koma arasında değişen serebral semptomlar mevcuttur. Bu hastalarda ketozun bulunmamasının nedeni, insülin salgısının lipolizi engelleyecek kadar yeterli olmasıdır. Bu durumu başlatan hastalıklar; enfeksiyon, serebrovasküler olaylar, Mİ ve abdominal hastalıklardır. Tedavisi diyabetik ketoasidozun tedavisine benzerdir. İnsülin, sıvı ve potasyum tedavisi gereklidir (Akıt, 2012).

2.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Görülen Kronik Komplikasyonlar

Retinopati, gözde oluşan, önemli ve sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Diyabet tanılı hastalarda DR prevalansı, diyabet süresi iki yıldan daha az olanlarda %2, 5 yıldan daha az olanlarda %17, 15 yıl ve daha fazla olanlarda %97.5'tur. Genelde bilateral ve simetrik tutulumludur. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde en önemli neden kontrolsüz geçen diyabet süresidir. Bugün için tedavisinde ve ya önlenmesinde kullanılabilecek, etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi yoktur. Diyabetli olguların düzenli olarak kontrolü ve zamanında uygulanan lazer fotokoagülasyon ile ciddi görme kaybı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Cerrahi tedavi ise retinopatinin ileri evrelerindeki komplikasyonları için endikedir (Akıt, 2012).

Nöropati, sinir sisteminin belli bölgelerini etkileyen heterojen bir sendromdur. BGT ile beraber de görülebilir. Önemli bir mortalite ve morbiditenedenidir ve non-travmatik amputasyonların %50-75'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etiyolojisindeki en önemli nedendir. En sık rastlanan nöropati distal simetrik polinöropatidir. Klasik olarak “eldiven-çorap tarzı” yayılımından bahsedilir. Semptomlar genellikle ayaklarda başlayıp ellere doğru yayılabilir. Klinikte halsizlik, karıncalanma, ayaklarda yanma, dokunma ve ağrı hissi kaybı gözlenir (Akıt, 2012).

Nefropati, mikroalbuminürik periyot ile başlayıp persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, glomerül filtrasyon hızında (GFR) progresif azalmaya yol açan ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile karakterize bir vasküler komplikasyondur. Tip 1 ya da Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkar. Zamanla kan basıncı ve albuminüri artar ve hastaların %40-50'de nefrotik sendrom gelişir. Optimal tedavi primer önlemedir. Tedavinin amacı, mikroalbuminüriden aşık nefropatiye ilerlemenin önlenmesi ve aşık nefropatili hastalarda da böbrek fonksiyonunun azalmasının ve kardiyovasküler olayların ortaya çıkışının önlenmesidir. Bunun için de ilk yapılması gereken gliseminin normale yakın kontrolü ve sıkı kan basıncı kontrolüdür. (Faster et al. , 1983).

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı makrovasküler komplikasyonlar sınıfında yer almaktadır. Bu komplikasyonlar tip 2 DM ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Diyabet ve nefropati birlikteliği kardiyovasküler hastalık mortalitesini daha da arttırır. Diyabette aterom patolojisi non-diyabetik insanlar ile benzerdir. Ancak diyabette aterom daha erken ve hızla gelişir ve çok daha şiddetlidir. Hem koroner hem de periferik sirkülasyonun distal damarlarını tutar. Koroner lezyonları plak ülserasyonuna daha çok meyillidir ve instabildir ve bu da trombüs formasyonu, oklüzyon ve unstabil anjina veya myokard enfarktüsüne yol açar. Tip2 diyabetik hastalarda lipid anormallikleri sık görülür. Dislipitemi bozulmuş glukoz toleransı ile metabolik sendromda da görülür. Bu anormallikler toplu olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (Faster et al. , 1983).

2.3.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Tedavisi

Yeni tanı konulmuş Tip 2 diyabetlilerin 20 yıl izlendiği UKPDS çalışması sonuçları göstermiştir ki, metabolik kontrol göstergesi olan A1C düzeyinde %1'lik iyileşme sağlanmasıyla diyabetik mikrovasküler komplikasyonların riski %35 oranında azalmaktadır. Çalışma sonunda makrovasküler komplikasyonların önlenmesi yönünde, hiperglisemi kontrolünün anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir; ancak aynı çalışmanın bitiminden 10 yıl sonraki takip verilerinde; başlangıçta yoğun biçimde tedavi edilen grupta makrovasküler komplikasyon gelişme riskinin ve mortalitenin daha az olduğu gözlenmiştir; bu da çalışmayı yürüten araştırmacılar tarafından iyi glisemik kontrol sağlanmasının metabolik miras etkisi (metabolik hafıza) olarak yorumlanmıştır. O halde, Tip 2 diyabet tedavisinde temel amaç, en erken dönemde metabolik kontrolün sağlanmasıdır. Gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması ile akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden obezite, hipertansiyon gibi diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetlide yaşam kalitesinin yükseltilmesidir.

Bu nedenle günümüzde, tüm dünyada daha erken ve daha agresif tedavi önerilmektedir. Tedavide ilk basamaktan itibaren her aşamada, egzersiz ve vücut ağırlığının normale gelmesini sağlayan tıbbi beslenme tedavisi ön planda ele alınmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisiyle, hastanın tüm hayatı boyunca uygulayabileceği en ideal ve kişiye özel beslenme düzeninin sağlanması hedeflenmelidir. Yakın geçmişe kadar Tip 2 diyabet tedavisinde ilk basamak olarak tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları önerilmekteydi. Ancak, uzun vadede bu önlemler metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı için hastaların çoğu kısa sürede en azından bir oral antidiyabetik ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktaydı.

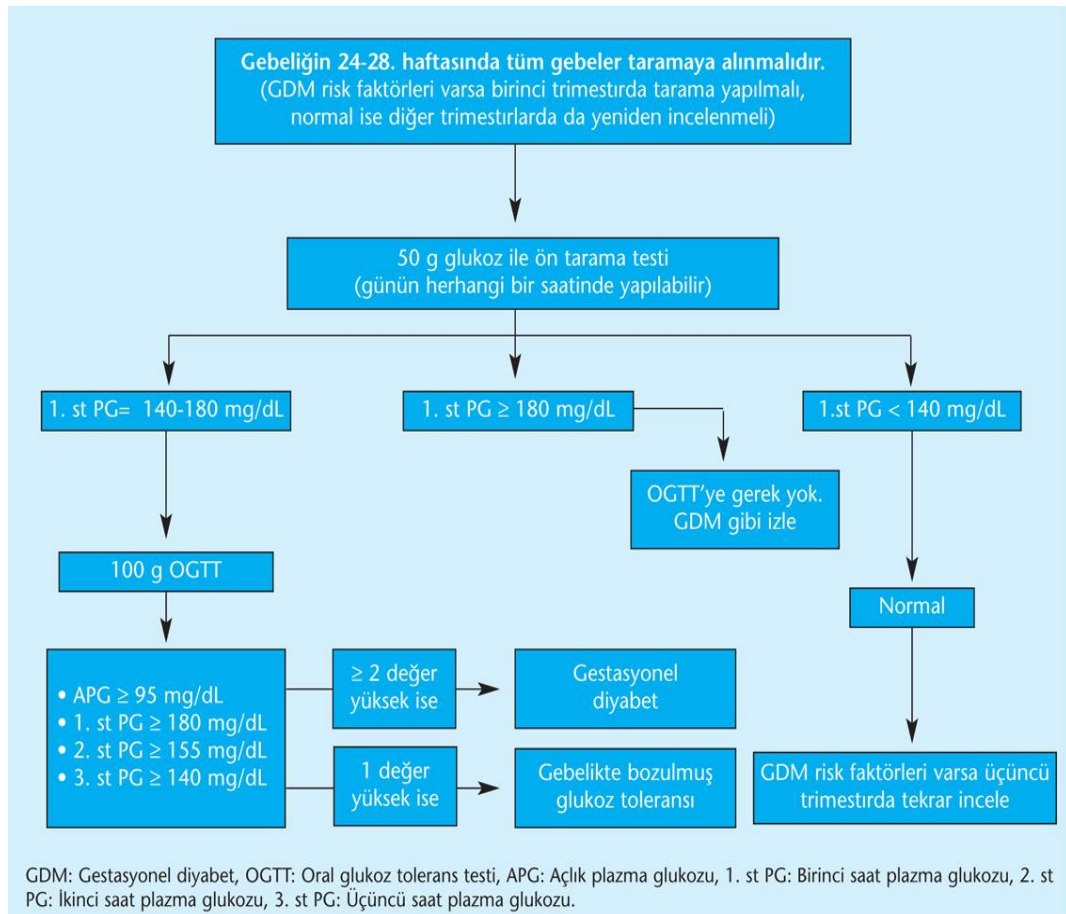
Günümüz pratiğinde de hala birçok meslektaşımız tarafından benimsenen eğilime göre, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik yaşam tarzı değişikliği ile diyabeti kontrol altına alınamayan hastalara hala basamaklı tedavi uygulanmaktadır. İlk basamakta tedaviye bir oral antidiyabetik ilaçla başlanır; daha sonraki aşamalarda kural olarak farklı mekanizmaları olan, farklı sınıftan ajanlarla kombinasyon tedavisine geçilir, hastalık ilerlediğinde oral antidiyabetik ilaçlara insülin tedavisi eklenebilir veya tedaviye yalnızca insülinle devam edilir. Ancak basamaklı tedavinin komplikasyon gelişimini önlemedeki yetersizliği gösterildiğinden beri, tedavideki güncel öneri; sağlıklı yaşam tarzı değişimi önerilerine ek olarak fizyopatolojik temele yönelik, farklı etki mekanizmaları olan ilaçların kombinasyonuyla mümkün olduğunca erken bir tedavi başlanmasıdır (Terry, 2012).

2.4. Gestasyonel Diyabet

Gebelikte başlayan, genellikle doğumla birlikte sonlanan diyabet olarak tanımlanır. Aslında, genetik yatkınlık zemininde esasen var olan ve plasental hormonlar nedeniyle dekompanse hale geçen insülin direncidir. Sıklığı ve önemi gereği sınıflandırmada ayrı bir grup olarak tanımlanmaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Ancak anne adayında yaşın ≥ 25 olması, gebelik öncesinde obezite, birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü veya kötü obstetrik hikaye varlığı gestasyonel diyabet gelişmesinde risk faktörleridir. Bu nedenle gestasyonel diyabet Şekil 2-2’te

gösterildiği biçimde her gebede, özellikle riskli olanlarda tarama testiyle araştırılmalıdır.

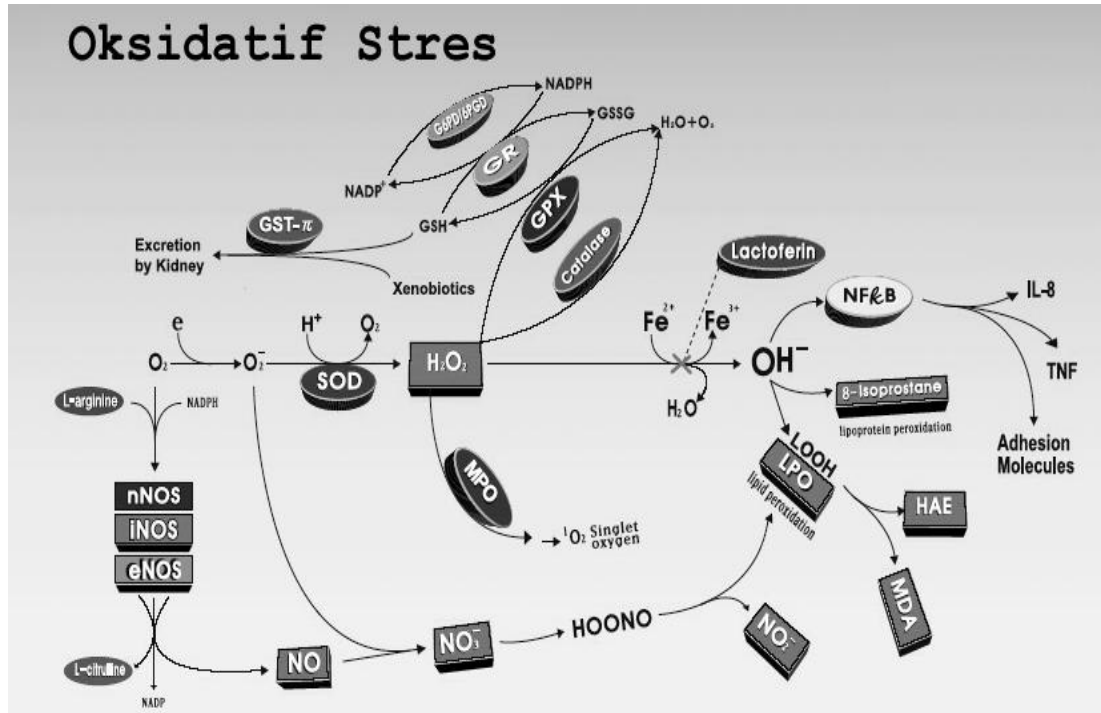
Tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programıdır. İzlemede hedef glisemi açlık plazma glukozu < 95 mg/dL, birinci saat plazma glukozu < 130 mg/dL olmalıdır. Hedef glisemisi tıbbi beslenme tedavisiyle kontrol altına alınamayan olgularda insülin uygulanır. Doğumla birlikte 1/3 olguda gestasyonel diyabet düzelir, kalan 2/3’de aşikar diyabet ya da glukoz intoleransı (IFG ya da IGT) devam edebilir. Bu nedenle postpartum dönemde 6-12. haftada 75 g glukozlu OGTT ile karbonhidrat metabolizması tetkik edilmelidir. Çünkü gestasyonel diyabet öyküsü ileri dönemlerde Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (Dinççağ N, 2011).



Şekil 2-2. Gestasyonel diyabet taraması ve tanı testleri.

2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; oksidan oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidan oluşumu yönünde bozulması durumudur. Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım ile oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar (Antmen E. ,2005)



Şekil 2-3. Oksidatif stres.

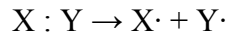
2.5.1. Serbest Radikaller

Elektronlar orbital denem bölgelerde bulunurlar. Serbest radikaller, dış orbital yapılarında bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran, çok reaktif atom veya moleküllerdir (Revan, 2007). Özelliklerinden birisi çok kısa ömürlü olmaları ve bir diğeri ise radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girerek yeni radikaller ve yeni zincir reaksiyonları başlatabilmeleridir (Revan, 2007).

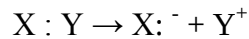
Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları; mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiotiklerin metabolizması, doğal uyaranla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biosentetik ve biokimyasal yıkım olaylarıdır (Öğüt and Atay, 2012). Serbest radikaller birçok normal biyolojik mekanizmalar için gereklidir. Ancak üretimleri düzgün kontrol edilmezse, hücreler ve dokular için çok zararlı olabilirler (Inal et al, 2001).

Serbest radikaller 3 yolla ortaya çıkabilir:

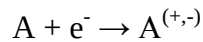
1- Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3- Normal bir moleküle elektron eklenmesi ile oluşurlar.



Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (Akkus, 1993). Bilindiği gibi oksijen, canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak

gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %2-5'i tam olarak suya dönüşemez ve reaktif oksijen radikalleri oluşur (Wickens et al, 2001). Serbet radikallerin sınıflandırılması ve türleri Tablo 2-4'de verilmiştir.

Tablo 2-4. Serbest radikallerin sınıflandırılması ve türleri.

Reaktif Oksijen Türleri	
Süperoksid radikali	(O ₂ • ⁻)
Ozon	(O ₃)
Singlet oksijen	(¹ O ₂)
Hidrojen peroksid	(H ₂ O ₂)
Hidroksil radikali	(OH•)
Hipoklorik asit	(HOCl)
Alkoksil radikali	(RO•)
Peroksil radikali	(ROO•)
Hidroperoksil radikali	(ROOH•)
Reaktif Nitrojen Türleri	
Nitrik oksid	(NO•)
Nitrik dioksit	(NO ₂ •)
Peroksinitrik	(ONOO• ⁻)
Reaktif Sülfür Türleri	
Thiyl radikali	(RS•)

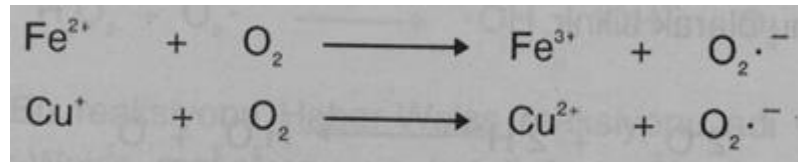
2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri (ROT) adı verilmektedir (Dündar et al, 1999). Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit bilinen ROT'lerdir. 50'li yaşlardan itibaren ROT yapımı belirgin şekilde artmaktadır. Hücrede oksijenin %90'i oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondrilerde tüketilir. Bunların %2'si ROT adını alan ürünlere dönüşür. ROT; DNA, protein, lipitler ve tüm yapılardaki moleküllerle reaksiyona girmektedir. DNA molekül oksidasyonu ile genetik DNA hasarı, hücre bölünmesinin durması, kontrolsüz hücre büyümesi, lipit peroksidasyonu ile hücre membran hasarı, ateroskleroz hızlanması gerçekleşir.

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ($R\bullet$), peroksit radikalleri ($ROO\bullet$), alkoksi radikalleri ($RO\bullet$), tiyil radikalleri ($RS\bullet$), sülfenil radikalleri ($RSO\bullet$), tiyil peroksit radikalleri ($RSO_2\bullet$) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar.

2.5.2.1. Süperoksit Anyonu

Süperoksit radikali ($O_2\bullet^-$) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (Şekil 2-3).

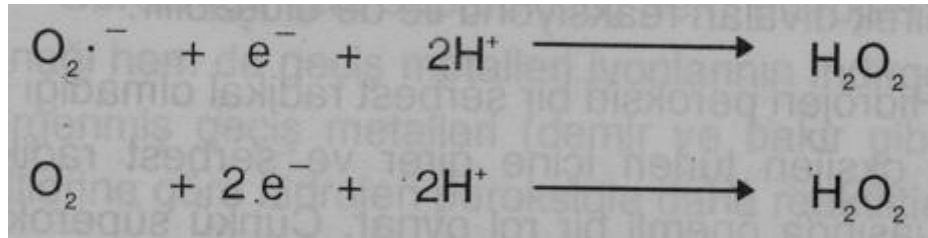


Şekil 2-4. Süperoksit anyon oluşumu.

Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir.

2.5.2.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucu meydana gelir (Şekil 2-4).



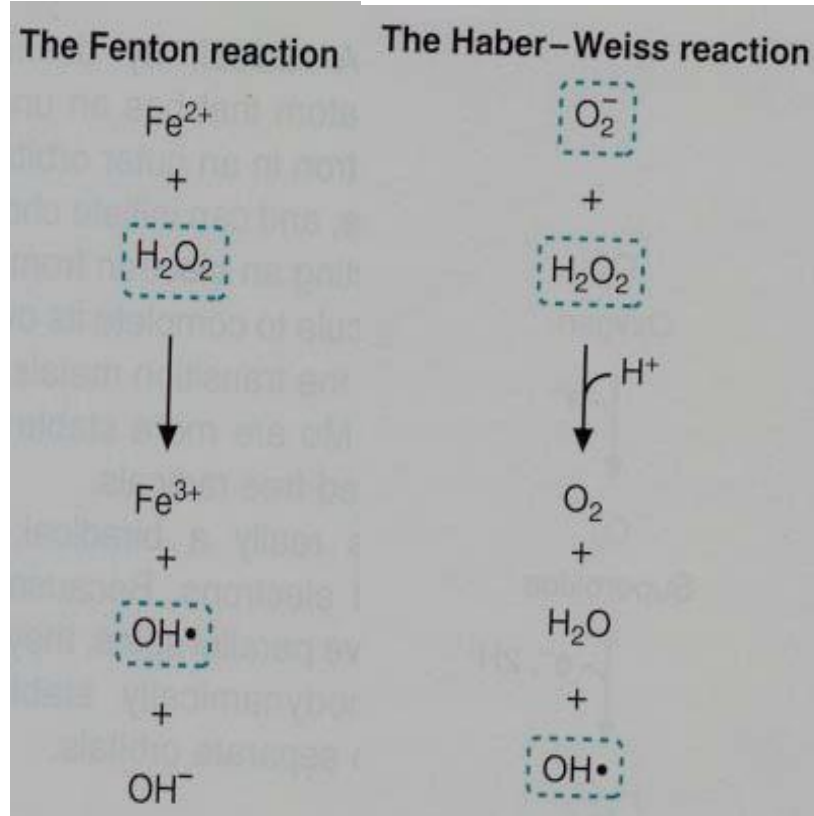
Şekil 2-5. Hidrojen peroksit oluşumu.

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar. Bu reaksiyon, radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir, ya spontan gerçekleşir ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir. Spontan dismutasyon pH 4,8'de en hızlıdır, enzimatik dismutasyon ise spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral ya da alkali pH'da daha belirgindir.

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali ($OH\cdot$) oluşturur.

2.5.2.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$), Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur (Şekil 2-5).



Şekil 2-6. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu hidroksil radikali oluşumu.

Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldır, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROS) en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$), karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}\cdot$), organik peroksitler ($\text{RCOO}\cdot$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur.

2.5.3. Serbest Radikalleri Oluşturan Başlıca Mekanizmalar

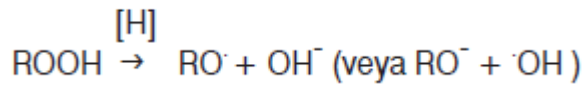
2.5.3.1. Otooksidasyon

Otooksidasyon, atmosferik oksijenin katalizlediği tipik bir serbest radikal zincir reaksiyonudur (Nawar 1996). Serbest radikallerin oksijenle reaksiyonu oldukça hızlıdır ve bu reaksiyonların başlangıcı için birçok mekanizma tanımlanmıştır. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve fosfolipitler otooksidasyona eğilimlidir. Otooksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit (ROOH) ürünleri olduğu düşünülmektedir (Porter 1985). Hidroperoksitlerin bir zincir reaksiyonunu başlatabilmesi için üç temel mekanizma önerilmektedir (Foote 1985).

1. Hidroperoksit, zincir reaksiyonuna katılabilecek bir peroksi radikalini ($\text{ROO}\cdot$) oluşturmak üzere bazı kaynaklardan gelen başlatıcı bir radikal ($\text{X}\cdot$) ile reaksiyona girebilir.



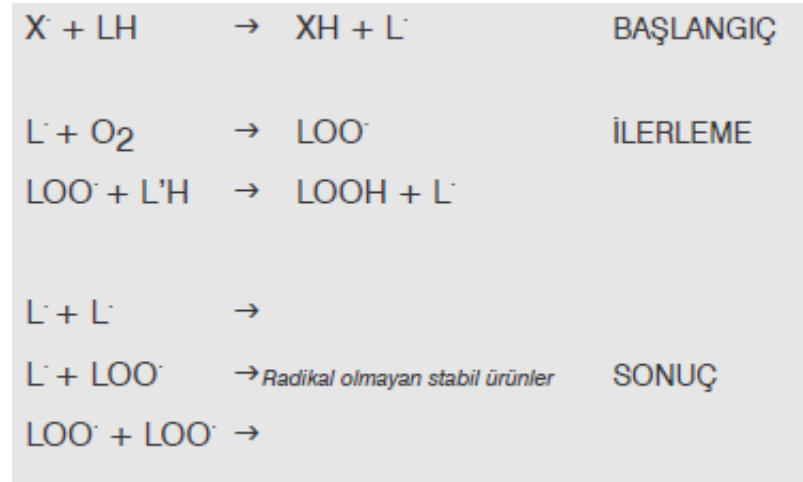
2. Hidroperoksit, bir metal iyonu veya farklı bir indirgenle alkoksi ($\text{RO}\cdot$) radikalini (veya daha az bir ihtimalle hidroksi ($\cdot\text{OH}$) radikalini) oluşturmak üzere indirgenebilir.



3. Diğer mekanizmalara göre daha az önemli olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklardan daha ziyade oda sıcaklıklarında hidroperoksitteki O-O bağı parçalanarak alkoksi ve hidroksi radikallerine dönüşebilmektedir.



Lipit oksidasyonu; aşağıda gösterildiği şekilde, başlangıç, ilerleme ve sonuç aşamalarından oluşmaktadır. Oksidasyonun başlangıç aşamasında, başlatıcı bir radikal ($X\cdot$) ile yağ asidi (LH) substratının reaksiyonu sonucu H atomu transferi yoluyla bir lipit radikali ($L\cdot$) oluşmaktadır. İlerleme aşamasında, oluşan $L\cdot$ radikale oksijen eklenmesiyle peroksi radikali ($LOO\cdot$) meydana gelmekte ve bu peroksi radikali diğer bir yağ asidi ($L'H$) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipit radikallerine dönüşmektedir (Şekil 2-6). Sonuç aşamasında ise oluşan radikaller birbiriyle reaksiyona girerek radikal olmayan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşmektedir (Porter 1985).



Şekil 2-7. Lipit oksidasyon mekanizması.

2.5.3.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi

Demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları da canlı sistemde serbest radikal oluşturan güçlü birer oksidatif katalist olarak görev yapmaktadırlar. Fe; oksidatif reaksiyonları teşvik etmede daha etkili bir metal iken, Cu katalizli reaksiyonlar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Halliwell and Gutteridge 1990).

Biyolojik sistemlerde oksijen taşınması, ATP üretimi, DNA ve klorofil sentezinde önemli role sahip olan demirin serbest formları canlı hücrelerde toksik etki yapabilmektedir. Bu toksisite sonucunda oluşan aktif oksijen türleri lipit

oksidasyonunu teşvik edebilmekte veya DNA moleküllerine saldırabilmektedir. Gerçekte tüm canlı hücreler serbest demirin toksik etkisini yok eden ve demirin fazlasını toksik olmayan formlarda hücre içinde depolayan mekanizmalara sahiptir (Miller 1996). Birçok metal doğal olarak vücutta kelat oluşturmuş formda bulunur. Örneğin; Cu çeşitli enzimlerde, Fe ise ferritin gibi proteinlerde veya miyoglobin ve hemoglobinin porfirin halkasında bu formda bulunmaktadır (Lindsay 1996). Kelat oluşumu antioksidan savunma sistemine önemli katkıda bulunmakla birlikte, vücutta travma, toksinler, hastalık gibi çeşitli nedenlerle oksidatif reaksiyonları katalizleyebilen serbest metal iyon formlarına dönüşümler gerçekleşebilmektedir. Katarakt, ateroskleroz, diyabet gibi patolojik koşullar altında metal iyonlarının serbest ve zararlı formlarda bulunduğu dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Lavelli et al. 2000).

Süperoksit anyonu ($\cdot\text{O}_2^-$), Fe^{+2} katalizörlüğünde H_2O ile reaksiyona girdiği zaman zararlı hidroksi ($\cdot\text{OH}$) radikallerini oluşturan “Haber-Weiss reaksiyonu” meydana gelmektedir (Duthie et al. 1989).

Fe iyonları, hidroperoksitlerin zararlı hidroksi radikale dönüştüğü “Fenton-tip reaksiyonları” da katalizlemektedir. Hidroksi radikali ise oldukça reaktif bir tür olup, hızlı bir şekilde lipid radikallerini oluşturarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatmaktadır (Miller 1996).

Özellikle yüksek oksijen kullanımı nedeniyle oksidatif strese karşı zayıf olan beyin, aynı zamanda yüksek düzeylerde Fe ve diğer divalent katyonları içermekte ve oluşan Fenton-tip reaksiyonlar reaktif oksijen türleri üreterek nöronlara zarar vermektedir. Nispeten düşük antioksidan savunmasına sahip olan beyin dokusu aynı zamanda oksidatif zararlara karşı dokuyu zayıflatan çoklu doymamış yağ asitlerini de yüksek düzeyde içermektedir. Oksidatif strese maruz kalan beyin dokusunda oluşan hasarların beyin iskemisi, hafıza bulanıklığı, Alzheimer, Parkinson gibi birçok sinirsel bozuklukta önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Meydani, 2001).

2.5.3.3. Enzimatik Oksidasyonlar

Reaktif oksijen türleri, vücutta lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir (Meydani, 2001).

1. Ksantin Oksidaz (XOD)

Canlı sistemde ROS oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. XOD, pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD^+ 'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XOD'ın faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XOD'ın serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (Lavelli 2000).

2. NADPH Oksidaz

Serbest radikal oluşturan bir diğer enzim olan NADPH oksidaz nötrofillerin plazma zarında bulunmaktadır. Mitokondri tarafından alınan oksijenin yaklaşık %1-4'ü süperoksit anyonu üretimi için kullanılır ve üretilen süperoksit anyonunun yaklaşık %20'si hücrelere verilir. Makrofajlar ve monositleri içeren fagosit hücrelerde O_2 alımının artması ile aktiflik kazanan NADPH oksidaz, bu oksijeni süperoksit anyonuna dönüştürerek ekstraselüler sıvılardaki miktarını artırmaktadır (Duthie et al. 1989).

3. Nötrofil Miyeloperoksidaz (MPO)

Canlı sistemde güçlü oksidan kaynaklarından birisi de, hidrojen peroksit tarafından klorid iyonlarının oksidasyonu yoluyla hipoklorik asit üretimini katalizleyen "Nötrofilik miyeloperoksidaz" enzimidir. Bu reaksiyonun toksisitesi savunma

sisteminde bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunur. Buna karşılık, oluşan hipoklorik asit aynı zamanda α 1-antiproteinaz'ı inaktive etmekte ve sağlıklı insan dokusunu zarara uğratarak iltihaplanmalara neden olmaktadır (Lavelli 2000).

2.5.4. Serbest Radikal Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması, epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik (eritici) enzim aktivitelerinin yükselmesi, egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik koşullar, kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle çoklu doymamış yağ asitlerince zengin, yüksek kalorili beslenme ve az miktarda sebze meyve tüketimi, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının asılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulabilir ki, bu da oksidatif stres oluşumuna neden olur. Bu durum, serbest radikallerin oluşumunun artısından ya da antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir (Bilazer, 2006)

2.5.5. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller organizmaya bazı durumlarda negatif etkisinin yanında pozitif etki de sağlar.

2.5.5.1. Serbest Radikallerin Pozitif Etkileri

Serbest radikallerin belirli miktarlardaki üretimi, sağlık için gereklidir ve başta bağışıklık sistemi olmak üzere, hücresel sinyal iletiminde, enzim aktivasyonlarında, kimyasal reaksiyonların seyrinde, hücrelerin biyogeneğinde ve kas kasılmasında rol oynarlar.(Poli, 2004)

2.5.5.2. Serbest Radikallerin Negatif Etkileri

Pek çok yararlı etkilerine rağmen, serbest radikallerin fazla üretimi, hücre zehirlenmesine, doku yaralanmasına, iltihaplanmaya ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest radikallerin miyokard enfarktüsü,

iskemi ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları ve astım, diyabet, katarakt, kanser gibi birçok hastalıkla ve yaşlanma süreciyle ilişkisi olduğunu göstermektedir.

2.5.5.3. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROS) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali (O_2^-) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (Revan, 2007).

2.5.5.4. Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali (OH^*) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit (H_2O_2) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Süperoksit (O_2^-) maruz kalan DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik özellik gösterirler ki bu oldukça önemli bir etkidir, çünkü otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusta (SLE) ve romatoid artrit (RA) dolaşımında anti-DNA antikorlar bulunur (Revan, 2007).

2.5.5.5. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar.

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoit artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir (Revan, 2007).

2.6. Lipit Peroksidasyonu

Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar.

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipit serbest radikalleri ($L\cdot$) ve lipit peroksit radikallerinin ($LOO\cdot$) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonuna nonenzimatik lipit peroksidasyonu denir.

Hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipit peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipit radikali niteliği kazanmasıyla başlar.

Lipit radikali ($L\cdot$) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit radikallerinin ($L\cdot$) molekül her oksijenle (O_2) etkileşmesi sonucu lipit peroksit radikalleri ($LOO\cdot$) oluşur. Lipit peroksit radikalleri ($LOO\cdot$), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol

açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerinin (LOOH) yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar. Lokal olarak hidrojen peroksitten (H_2O_2) Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali ($OH\cdot$) oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir.

Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehytler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir (Revan, 2007).

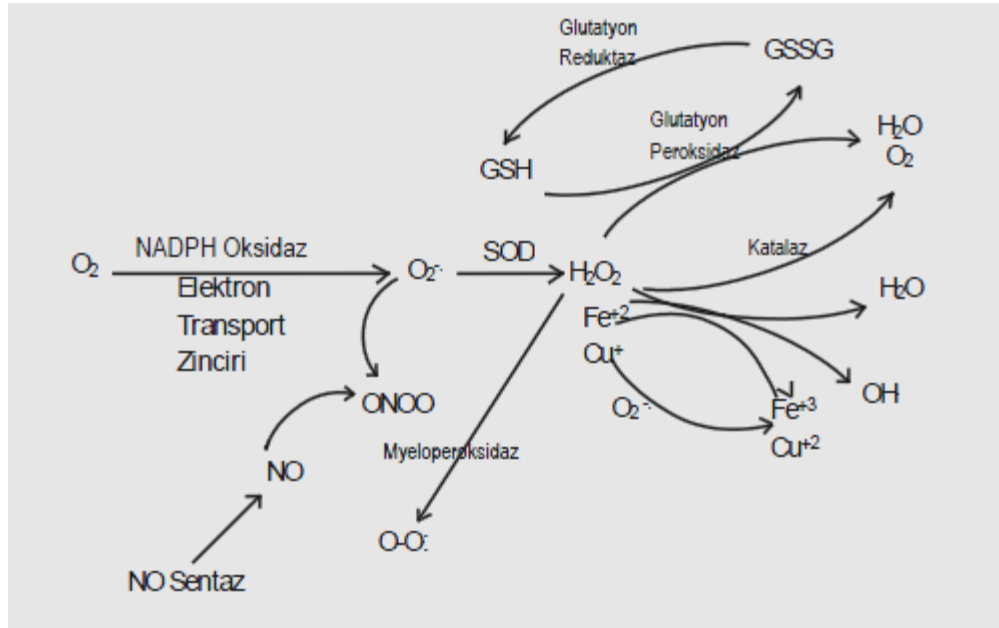
2.6.1. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehytlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (Revan, 2007).

2.7. Antioksidan Sistem

Hücreler metabolik süreçlerin bir parçası olarak, sürekli serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri meydana getirirler. Bununla eş zamanlı olarak, serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. (Çiçek, 2006)

Antioksidanlar bu amaçla, reaktif maddeleri ve reaksiyonlarını dengede tutabilmek üzere sürekli aktivite gösterirler. Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak antioksidanlar, lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise antioksidanların tanımı, lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir (Şekil 2-7).



Şekil 2-8. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.

2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Mc Cord ve Fridovich tarafından 1968’de keşfedilmiştir. 3 tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD’dır. Süperoksit Dismutaz, oksidatif strese karşı ilk savunma hattıdır. Süperoksit radikalının, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar, böylece hücre içindeki süperoksit radikali düzeylerini azaltır (Yalçın, 1998).

2.7.1.2. Katalaz (CAT)

Bu enzim, glutatyon peroksidaz ile beraber hücre içi hidrojen peroksitin yok edilmesi veya vücuttan atılmasında rol alır. Katalazın doku dağılımı, süperoksit dismutaz gibi genistir. Ancak karaciger, böbrek ve eritrositler rölatif olarak bu enzimi daha yüksek düzeylerde bulundurlar. Hücre içinde sitozolde de bulunmakla birlikte, daha çok peroksizomlarda bulunur. Katalaz özellikle hidrojen peroksitin arttığı durumlarda etkilidir¹²⁶ ve hidrojen peroksiti, oksijen ve suya dönüştürerek ortadan kaldırır (Finaud, 2006).

2.7.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Vücudun bütün doku ve hücrelerinde bulunmakla birlikte organlara göre farklılıklar mevcuttur. Beyindeki aktivitesi diğer bazı dokulara göre daha azdır. Hücre içinde sitoplazmada ve mitokondride daha yoğun olarak bulunur. Hidrojen peroksitin ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. GPx’in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GPx, oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (Akyol, 2004).

2.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.7.2.1. Askorbik Asit (Vitamin C)

Askorbik Asit, süperoksit radikali, hidroksil radikali ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Sulu fazda bulunmasına karşın lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipidleri ve zarları da oksidan hasara karşı korur. E vitamininin rejenerasyonunda görev alır, tokoferoksil radikalının alfa-tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte etkin bir şekilde LDL'yi (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyona karşı korur. C vitamini insanlarda sentezlenmediğinden diyetle alınması gerekir (Yazıcı and Köse, 2004).

2.7.2.2. Alfa-Tokoferol (Vitamin E)

Çok güçlü bir antioksidandır. Hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerini, serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (Banarjee et al, 2003). Vitamin E, zincir kırıcı antioksidan olarak görev alır ve serbest radikalleri etkisiz hale getirir (LeBlanc, 1998).

2.7.2.3. Glutatyon (GSH)

Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korur. Ayrıca, protein yapısındaki sülfidril gruplarını indirgenmiş halde tutarak, pekçok protein ve enzimin inaktivasyonunu engeller (Yazıcı, 2004).

2.8. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980’li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur (Bayes et al., 1999). Diabet ve diabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (Altan et al, 1994).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Robertson et al, 2004).

Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan OH[•] radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir. T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin beta hücrelerine toksik etkilerini de serbest radikaller aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir (Donalith et al., 1999).

Diabet oluşturulan rat deney modellerinde oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen 8-OHdG (8-hidroksi deoksiguanozin) düzeylerinde de artış gözlenmiştir. Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri yüksek

konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir. Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü in vivo çalışmalar ile de desteklenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diabet oluşturmak için kullanılan N- nitroso türevi Dglukozamin yapısındaki streptozotosin, oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diabeti başlattığı düşünülmektedir (Das et al., 2001).

Hipergliseminin yanı sıra hipertrigliserideminin de diyabetin komplikasyonları için bağımsız risk faktörü olduğu görüşü önem kazanmaktadır. Diabetik olguların plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipidlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı, yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Bu artışın daha fazla enzimatik (araşidonik asit yolu) ya da nonenzimatik lipid peroksidasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik yolla oluşmaktadır. Daha sonra her iki yola ait ürünlerin, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek, lipid peroksidasyonunu artırdıkları bildirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, plazma lipid peroksidlerindeki artışın, diabetten çok, vasküler hastalığın kendisi ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Battist et al, 2003).

Yine araştırmacıların bulguları, vasküler komplikasyonları olan diabetik hastalarda, hem LDL'nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda, hiperglisemiye bağlı artışlar olduğunu göstermektedir. Diabetik olgularda, lipitlere ilave olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjiyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diabetik komplikasyonlar gelişmektedir (Diekman et al., 1998).

2.8.1. Diyabete Etki Eden Serbest Radikaller

Diyabetteki oksidatif strese rol oynayan serbest radikallerden bir tanesi süperoksittir. O_2 (süperoksit) düzeyi aşırı yükselmiş glukoz konsatrasyonunda artış göstermektedir. Bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olur. ATP sentezi inhibe edilir ve elektron transport zinciri yavaşlar (Memişoğulları, 2005).

Diyabette artan diğer bir serbest radikal H_2O_2 (hidrojen peroksit) radikalidir. Doğal oksijen molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksid oluşur. Peroksid molekülü iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur. H_2O_2 süperoksidin SOD ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak ta üretilmektedir. H_2O_2 aslında radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan süperoksidin aksine membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Bu nedenle süperoksidin ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir. Burada süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Hidrojen peroksid başka bir şekilde de serbest Fe^{+2} ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur. Bu da doku hipoksisi ve endotel hasarına yol açabilen vazodilatasyon kaybına neden olur. Bu reaktif oksijen türü de bakterilere karşı lokosit defansının diğer bir komponentidir (Memişoğulları, 2005).

Nitrik oksid (NO), diyabette görülen endotel fonksiyon bozukluklarından (tartışmalı olmakla birlikte) endoteldeki nitrik oksid üretiminin azalması sorumlu tutulmaktadır. (Memişoğulları, 2005). Ancak diyabette NO'nın artmış olduğunu rapor eden araştırmacılar da vardır (Memişoğulları, 2005).

Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış ve transferin düzeylerinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (Memişoğulları, 2005).

Diyabette serum seruloplazmin düzeyleri, serbest radikal reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu hızlandırabilen yüksek serbest Fe^{+2} ye cevap olarak artmış olabileceği vurgulanmaktadır. Hidroksil oluşumunu azaltan transferin düzeylerinin diyabette azalmış olması diyabetteki oksidatif strese önemli katkı yapar. Ayrıca

seruloplazmin ve transferin arasında sağlıklı kişilerde negatif bir korelasyon olduğu, ancak diyabette bu korelasyonun bozulduğu da vurgulanmaktadır (Memişoğulları, 2005).

2.8.2. Diyabet ve Lipit Peroksidasyonu

Diyabetik kişilerle plazma ve doku lipit peroksidasyon ürünlerinin aynı yaştaki sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diyabette LDL oksidasyonunda artış meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak diyabet hastalarında vasküler hastalıklara eğilim artmaktadır. Pek çok çalışma diyabetik komplikasyonlar ve lipit peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu yüzden lipit peroksidasyonunun kontrolü çok önemlidir. Bu amaçla da hem endojen hem de eksojen antioksidanlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antioksidan suplementasyonunun plazma antioksidan düzeylerini önemli derecede artırdığı vurgulanmaktadır (Memişoğulları, 2005).

Lipit peroksidatif hasarı sadece lipit kısmı ile sınırlı değildir. Çünkü lipit peroksidleri kollagende de değişikliklere ve plazma proteinlerinde floresans gelişimine sebep olmaktadır. Ayrıca diyabette kolagen ve plazma proteinlerinin artmış glikozilasyonu da lipitlerin oksidasyonunu stimüle etmektedir. Bu nedenle de damar duvarındaki lipit ve proteinlerde hasar oluşmaktadır. Lipit hidroperoksidler, konjuge dienler, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve isoprostanlar gibi oksidatif stres göstergelerinin düzeylerinin arttığı diyabetli hastalarda E ve C vitaminleri, glutatyon, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan parametrelerin miktarının azalması diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Mitokondri ve endoplazmik retikulum membranları ve plazmada bulunan lipitler, peroksidasyonun ve ROS saldırılarının ana hedefidir (Rahimi et al, 2005).

2.8.3. Diyabette Anti-oksidan Mekanizmalar

2.8.3.1. Süperoksid Dismutaz

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar denge halindedir. Diyabette ise bu denge serbest radikaller lehine bozulmuştur (Memişoğulları, 2005). Bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olmaktadır. İşte bu antioksidan mekanizmaları daha aktif hale veya bozulmuş bu dengeyi antioksidanlar lehine artırabilirsek diyabetin komplikasyonlarıyla başa çıkabiliriz. Diyabete etki eden antioksidanlar aşağıdaki gibidir. Diyabette SOD düzeylerinin arttığı, değişmediği veya azaldığı şeklinde birbiriyle çelişen çalışmalar vardır (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.2. Katalaz

Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada diyabetli hastaların artmış serum katalaz aktivitesine sahip oldukları vurgulanmaktadır (53,66). Ancak bu artışın organizmanın kendisini lipid peroksidasyonundan korumak için kompensatuvar bir mekanizma olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak başka çalışmalarda da azalmış olduğu vurgulanmaktadır (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.3. Glutasyon Peroksidaz

Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.4. Glutasyon Redüktaz

Yapılan çalışmalarda diyabette glutasyon reduktaz aktivitesinin azalmış olduğu belirtilmektedir (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.5. Glutasyon S-Transferaz

Toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir. Yapılan çalışmalarda diyabette antioksidan enzimlerin arttığı veya azaldığı şeklinde raporlar vardır. Ancak diyabette kesin olarak antioksidan sistemlerde bozukluk vardır (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.6. Vitaminler

Kutlu M. et al. (67) diyabetli ratlara vitamin E ve C suplementasyonunun lipit peroksidasyonunu azalttığını rapor etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da tip 2 diyabetli hastalara 1 ay boyunca 800 IU/gün E vitamini suplementasyonunun bütün lipitleri ve lipit fraksiyonlarını, açlık kan glukozunu ve fruktozamin düzeylerini, TBARS düzeylerini azalttığını, insülin ve C peptid düzeylerini, glutasyon peroksidaz ve SOD aktivitelerini artırdığını, kısacası tip 2 diyabetten korunmada ve tedavisinde E vitamininin yararlı etkiler sağladığı rapor edilmektedir (Kutlu, 2005). Ayrıca yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda C vitamini düzeyleri, sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Memişoğulları, 2005).

2.8.3.7. Glutasyon

Yapılan çalışmalarda diyabette GSH düzeylerinin sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde düşük olduğu rapor edilmektedir (Memişoğulları, 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 50 gönüllü tip 2 diyabet hastası katılmıştır. Çalışma kapsamında tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı bireylerden 50 kişilik kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma kapsamında her gönüllünün sağlık bilgileri alınmış, bel ve kalça çevresi, kilosu, boyu ölçülmüştür. Çalışmada gönüllülerden biyokimyasal analizler için 5ml periferik kan kuru tüplere alınmıştır. Kuru tüpe alınan kandan ayrılan serum biyokimyasal analizler için kullanılmıştır. Serum malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçümü için plazma örnekleri -20°C’de muhafaza edilmiştir.

Biyokimyasal analizlerde açlık glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit, ALT, AST ve Hemoglobin A1c düzeyleri Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında ölçülmüştür. Serum MDA düzeyleri ölçülmesi Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Doku ve Hücre Kültürü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurul’undan onay alınmıştır. Kan örnekleri alınan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Kullanılan Cihazlar

Hassas terazi

Otomatik pipet

Çeker ocak

Buzdolabı ve derin dondurucu (-20C)

Soğutmalı satrifüj

pH metre

Masa üstü mini satrifüj

Mikroplate okuyucu

Mikroplate yıkayıcı

Klinik biyokimya analiz cihazı

Antropometrik Ölçümler

Çalışma kapsamında hastaların boy, kilo ve bel çevresini içeren antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm yapılırken hastaların sabah aç olmalarına, çıplak ayak ve hafif kıyafet giymelerine özen gösterilmiştir. Hastaların boyları ölçülürken kalça ve omuzları duvara dayalı olarak ölçülmüştür. Bel çevresi en alt kabırğa kemiği ile iliak kemik çıkıntısı arası olacak şekilde en az 150 cm mezür ile yapılmıştır. VKİ (kg/m^2) matematiksel hesaplanması kilonun (kg), boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Serum Malondialdehit Düzeyinin Ölçülmesi

Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA)'ın serum düzeyinin belirlenmesinde Buege-Aust yöntemi tercih edilmiştir. Yöntem MDA'nın tiobarbitürik asit (TBA) ile yaptığı kompleksin kolorimetrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Ölçüm prensibi, bir molekül MDA ile iki molekül tiobarbitürik asidin kondansasyonu sonucu oluşan renkli kompleksin 535 nm'deki absorbansının spektrofotometrik tayini esasına dayanmaktadır.

Ayırıcılar:

Buege çözeltisi:

1. 15 ml %100 Trikloroasetik asit çözeltisi (TCA)
2. 375 mg Thiobarbitürik asit çözeltisi (TBA)
3. 2.1 ml Hidroklorik asit (HCl) ile karışımı distile su ile 100 ml tamamlanarak çözelti hazırlanır.

Serum malondialdehit düzeyi ölçümü için 0.5 ml seruma, 0.5 ml NaCl ve 2 ml Buege ayırıcı eklenmiştir. Daha sonra tüpler vorteks aracılığı ile karıştırıldı ve tüplerin ağzları misket kapatıldı. Tüpler 15 dakika kaynar su banyosunda bekletildi. Kaynatma işlemi sonunda tüpler soğumak üzere bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra 3700 rpm’de 10 dakika santrifüjü edildi. Spektrofotometre suya karşı sıfırlama işlemi yapıldı. Bu işlemi takiben süpernatant ve kör absorbanı 535 nm’de okundu. Molar ekstinsiyon katsayısı $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ kullanılarak hesaplar yapıldı ve sonuçlar nmol/ml olarak verildi.

Biyoistatistik Değerlendirme

Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama $\pm$ standart sapma (ss) ile ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler Student t-testi karşılaştırılmıştır. Parametreler arasında ilişkiyi belirlemek amacı ile Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Proje kapsamında 18 yaş üstü 50 gönüllü tip 2 diyabet hastasından çalışma grubu ve 18 yaş üstü tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı gönüllü kişilerden oluşan 50 kişilik bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Her iki grupta da yer alan bireylerin antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Kontrol ve tip 2 diyabet hastası kişilerden oluşan grup yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kilo, boy, açlık glukoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigiserit, ALT, AST, HbA_{1c} ve MDA değerleri bakımından karşılaştırılmıştır.

Tip 2 diyabet hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p= 0.08$). VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, ve kilo değerleri tip 2 diyabetli kişilerden oluşan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca her iki çalışma grubu boy ölçümleri bakımından karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0.52$) (Tablo 4.1).

Tablo 4-1. Kontrol ve tip 2 diyabet hasta gruplarına ait antropometrik verilerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=50)	Tip 2 Diyabet (n=50)	p
Cinsiyet	32K/18E	30K/20E	–
Yaş	58.89 ± 11.2	62.9 ± 11.6	0.08
VKİ (kg/m²)	22.68 ± 1.75	34.4 ± 6.48	<0.001
Bel Çevresi (cm)	85.57 ± 7.52	111.51 ± 12.19	<0.001
Kalça Çevresi (cm)	99.4 ± 5.99	109.3 ± 13.6	<0.001
Kilo (kg)	70.2 ± 15.8	85.52 ± 16.52	<0.001
Boy (m)	1.60 ± 0.2	1.58 ± 0.1	0.52

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir.

Kontrol ve tip 2 diyabet hasta grubunda yer alan bireylerin açlık glukoz değerleri karşılaştırıldığı zaman aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Fakat her iki grubun total kolesterol ($p=0.35$) ve LDL-kolesterol ($p=0.07$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. HDL-kolesterol düzeyi bakımından değerlendirme yapıldığı zaman kontrol grubunda yer alan bireylerin tip 2 diyabet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Çalışma sonucunda tip 2 diyabet hastalarının trigliserit düzeylerinin kontrol grubunda bulunanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Diyabet hastalarında hiperglisemiye bağlı olarak HbA_{1c} düzeyi artmaktadır. Çalışmamız sonucunda diyabet hastalarının HbA_{1c} düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hiperglisemi vücutta oksidatif stress artışına neden olmaktadır. Artmış oksidatif stress lipid peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve oksidatif hasarın belirtecidir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre diyabet hastalarında lipid peroksidasyonunda artış meydana gelmektedir ve serum MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p=0.009$) (Tablo4-2).

Tablo 4-2. Kontrol ve tip 2 diyabet gruplarına ait biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=50)	Tip 2 Diyabet (n=50)	p
Açlık Gkukoz (mg/dL)	89.73 ± 7.49	145.73 ± 15.94	<0.001
Total Kolestrol (mg/dL)	203.62±34.28	210.16 ± 37.16	0.35
LDL-kolesterol (mg/dL)	123.86±28.18	135.89 ± 36.85	0.07
HDL-kolesterol (mg/dL)	55.29±9.36	39.86 ± 9.33	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	105.41 ±40.18	181.33±63.15	<0.001
AST (U/L)	16.3±3.1	17.61±4.9	0.07
ALT (U/L)	20.45±8.79	22.61±10.06	0.25
HbA_{1c} (%)	5.2±1.01	7.48±1.25	<0.001
MDA (nmol/ml)	2.52 ± 0.85	3.16 ± 1.49	0.009

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir.

Tip 2 diyabet hasta grubunda yer alan bireylerin serum MDA düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Çalışma sonucunda serum MDA düzeyi ile her biyokimyasal parametre arasında korelasyon katsayısı belirlenmiştir. Tip 2 diyabet hastalarının serum MDA seviyeleri ile total kolesterol ($p=0.001$) ve HbA_{1c} ($p=0.003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca MDA ve HDL-kolesterol seviyeleri arasında negatif bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($p=0.02$).

Tablo 4-3 Tip 2 diyabet hasta grubunda yer alan bireylerin MDA düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları.

	MDA (nmol/ml)	p
Açlık Gkukoz (mg/dL)	$r = 0.11$	0.44
Total Kolestrol (mg/dL)	$r = 0.43$	0.001*
LDL-kolesterol (mg/dL)	$r = 0.03$	0.80
HDL-kolesterol (mg/dL)	$r = -0.31$	0.02*
Trigliserit (mg/dL)	$r = 0.03$	0.80
HbA_{1c} (%)	$r = 0.41$	0.003*

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında oksidatif stres durumunu değerlendirmek üzere ile peroksidasyonun göstergesi olarak MDA incelendi. Oksidatif stres durumunun değerlendirilmesinin yanı sıra açlık glukoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigiserit, ALT, AST ve HbA_{1c} düzeylerinin ölçümleri de yapılmıştır. Kontrol ve tip 2 diyabet hastası kişilerden oluşan grup yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kilo ve boy ölçümleri yapılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Birçok araştırmacı diyabetik hastalarda lipit peroksidasyon ürünlerinin arttığını bildirirken bir kısmı da lipit peroksidasyonunda anlamlı bir artışın olmadığını bildirmişlerdir (Koca et al., 2008) (Memişoğulları et al, 2003). Çalışmamızda Tip 2 diyabet grubunda lipit peroksidasyon ürünleri (MDA) kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. Sundaram ve ark. (1996)'nın yapmış olduğu çok sayıda hastanın değerlendirilmesi açısından önemli olan, 467 tip 2 diyabet hastasının dahil olduğu çalışmada, hasta plazma ve eritrosit lipit peroksidasyonlarının anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. Yapılan bir başka bir çalışmada Rani ve arkadaşları (2014), tip 2 diyabet hastalarında serum lipit peroksidasyon düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

HbA_{1c} retrospektif olarak plazmadaki total glikoz değeri hakkında bilgi verir. Glikolize hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle yaygın kullanımı vardır. Çalışmamız sonucunda tip 2 diyabet hastalarında HbA_{1c} düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında HbA_{1c} ile MDA arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Kamal ve arkadaşları (2009)'nın yaptıkları çalışmada tip 2 diyabet hastalarında HbA_{1c} düzeyi ile MDA arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca Goodarzi ve arkadaşlarının (2008) çalışmada da çalışmamız ile benzer sonuçlar bulunmuştur. Tüm bu veriler ışığında hipergliseminin oksidatif stresi artırdığı ve buna bağlı olarak lipit perosidasyonunda da artış meydana geldiği görülmektedir.

Diyabetin yeterli bir şekilde kontrol altına alınamaması lipoprotein metabolizmasını çeşitli yönlerden etkilemektedir. Burada genetik anormallikler ve bozulmuş karbonhidrat metabolizması söz konusudur. Diyabetik dislipiteminin karakteristik özellikleri serum trigliserit düzeyi yüksekliği, HDL-kolesterol düzeyi düşüklüğü ve küçük, yoğun LDL-kolesterol partiküllerinde artıştır. Kamal ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada tip 2 diyabet hastalarında MDA düzeyi total kolesterol ile pozitif, HDL-kolesterol ile negatif bir korelasyon göstermiştir. Çalışmamız sonucunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serum MDA düzeyi HDL-kolesterol ile negatif, total kolesterol ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak; diyabette meydana gelen trigliserit yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL-kolesterol yüksekliği ile bütünleşen “lipit triadı” veya “aterojenik dislipitemi” olarak da adlandırılan bir lipit profili ortaya çıkmaktadır. Buna eşlik eden diğer özellikler ise total kolesterol/ HDL kolesterol oranında yükselme, postprandiyal hiperlipemi, bütün lipoproteinlerin glikozilasyonunun ve oksidasyonunun artması, lipit peroksidasyonunu artırması ve normal düzeyde kalan LDL-kolesterol seviyesi olarak sıralayabiliriz.

Çalışmamız toplum sağlığını ilgilendiren en önemli sorunlardan biri olan tip 2 diyabetin temel nedeni ve etkilerinin araştırılması açısından atılmış bir adımdır. Tip 2 diyabetin sağlığa olan etkilerinin daha genişletilmiş çalışmalarla araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abou-Seif M.A., Youssef A. (2004). Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*; 346 : 161–170
- Abou-Seif M.A., Youssef A.A. (2004). Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta*; 346: 161-170
- Akkus I. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları.
- Akyol Ö. (2004). Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*; 5 (ek sayı 1): 15–25.
- Altan N., Ongun C.Ö., Hasanoğlu E., Engin A., Tuncer C., Sindel P. (1994). Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity In Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 22(2-3): 95-98.
- Altun A., Vardar A., Altun B.U., (2001). Melatonin ve kardiyovasküler sistem. *Ana Kar Der*; 1: 283–8.
- Antmen E. (2005). Beta talasemide oksidatif stres. Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana.
- Aruna D. Pradhan, MPH; JoAnn E. Manson, DrPH; Nader Rifai, Julie E. Buring, ScD; Paul M. Ridker. (2001) C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*; 286 : 327-334.
- Ashton T., Rowlands C.C., Jones E., Young I.S., Jackson S.K., Davies B. (1998). Electron spin resonance spectroscopic detection of 71 oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 77 (6): 498–502.
- Banarjee A.K., Mandal A., Chanda D., Chakraborti S. (2003). Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem*; 253 (1-2): 307-12.
- Battist W.P., Palmisano J., Keane W.F. (2003) Dyslipitemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 41 : 1174-1181.

Baynes J.W., Thorpe S.R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.

Bilazer CA. (2006). Mekonyum Boyalı Yenidoganlarda Kordon Kanı, MDA Konsantrasyonları ve Perinatal Döneme Ait Faktörlerle İlişkisi. Uzmanlık. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. (1988). Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*; 318: 1315-1329.

Cheeseman K.H., Slater T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*; 49 (3): 481–93.

Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C., Mecocci C. (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*; 39: 841 – 852.

Chevion S., Moran D.S., Heled Y., Shani Y., Regev G., Abbou B., et al. (2003). Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100 (9): 5119–23.

Coombs J.S., Powers S.K., Rowell B., Hamilton K.L., Dodd S.L., Shanely R.A., et al. (2001). Effects of Vitamin E and Alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol*; 90 (4): 1424–30.

Cooper C.E., Vollaard N.B.J., Choueiri T., Wilson M.T. (2002). Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*; 30 (2): 280–5.

Cooper D.M., Nemet D., Galassetti P. (2004). Exercise stress and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. *Curr Opin Pediatr*; 16: 286–92.

Çiçek D. (2006). Exercise and oxidative stress. *Ana Kar Der*; 6:141–142.

Daimon M., Hama K., Susa S., Kimura M., Yamatani K., Ohnuma H., Manaka H., Kato T. (1998). Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 21:1525-1528.

Das K., Chainy G.B.N. (2001). Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*; 1537(1) : 1-13.

DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. (1997). Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. *Diabetes Care*; 15(3):318-368.

Diekman M.J., Romijn J.A., Endert E., Sauerwein H., Wiersinga W.M. (1998) Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid*; 8(12) : 108-6.

Dinçağ N. (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*; 18 : 181-213.

Doç. Dr. Yüksel Altuntaş. (2001). Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Doç. Dr. Mustafa Yenigün (ed). İstanbul Nobel Tıp Kitapları Ltd. Sti; 219-36.

Donalith M.Y., Gross D.J., Cesari E., Kaiser N. (1999) Hyperglycemia- induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoys obesus during development of diabetes. *Diabetes*; 48(4) : 738-744.

Dündar Y., Aslan R. (1999). Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü, *Hayvancılık Araştırma Dergisi*; 9(1-2): 32-39

Evans P., Halliwell B. (2001). Micronutrients: oxidant -antioxidantstatus. *Br J Nutr*; 85: 67–74.

Fehrenbach E., Northoff H. (2001). Free radicals, exercise, apoptosis and heat shock proteins. *Exerc Immunol Rev.*; 7: 66–89.

Finaud J., Lac G., Filaire E. (2006). Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Med.*; 36 (4): 327–58.

Fridowich I. (1978). The Biology of Oxygen Radicals. *Science*; 201:875-877.

Gedik O. (1996). Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. Koloğlu S.ed. *Medikal Network*; 1. Baskı : 395-408.

Gokkuşu C., Palanduz Ş., Ademoğlu E., Tamer Ş. (2001). Oxidant and antioxidant systems in NIDDM patients: influence of vitamin E supplementation. *Endocrine research*, 27(3), 377-386.

Goldfarb A.H. (1999). Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage. *Can J Appl Physiol*; 24 (3): 249–66.

Groop L.C., Widen E., Ferrannini E. (1993). Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes. Errors of metabolism or of methods. *Diabetologia*; 36: 1326-31

Gündoğdu S., Açbay Ö. (1996). Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*; 8: 557-559.

Halliwell B. (1995). Antioxidant characterization: methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol*; 49 (10): 1341–8.

Harwood H.J. (2012). The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*, 1-19.

Hatemi H. (1996). Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*; 7: 497 – 499.

Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 359: 1577-1589.

Inal M., Akyüz F., Turgut A., Getsfrid W.M. (2001). Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. *Med Sci Sports Exerc*; 33 (4): 564–567.

Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., et al. (2003). Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem.*; 10: 2495–505.

Jenkins R.R., Goldfarb A. (1993). Introduction: oxidant stress, aging and exercise. *Med Sci Sport Exerc*; 25 (2): 210–2.

Karabulut B., Kabakçı T. (1995). Serbest Radikaller, *Akademi*; 1:28-35.

Knight J.A. (2000). Review: free radicals, antioxidants and the immunesystem. *Ann Clin Lab Sci.*; 30 (2): 145–58.

Koca C., Altan N., Dincel A.S., Kosova F., Şahin D., Arslan M. (2008). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 6(3), 99-107.

Komosin'ska-Vassev K., Olczyk K., Olczyk P., Winsz-Szczotka K. (2005). Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 68 : 207–216

Kökoglu E. (1998). Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. *Klinik Gelisim*; 11 (1–2): 358-64.

Kutlu M., Naziroglu M., Simsek H., Yilmaz T., Sahap Kukner A. (2005). Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic-rat. *Int J Vitam Nutr Res. Jan.*; 75(1): 71-80.

LeBlanc K.E. (1998). Beta-Carotene and Exercise Performance: Effects on Race Performance Oxidative Stress and Maximal Oxygen Consumption. The Department of Kinesiology. United States.

Lenaz G. (1998). Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim Biophys Acta.*; 1366 (1–2): 53-67.

Linnane A.W., Zhang C., Yarovaya N., Kopsidas G., Kovalenko S., Papakostopoulos P., et. al. (2002). Human aging and global function of Coenzyme Q10. *Ann N Y Acad Sci.*; 959: 396–411.

Mantzoros C.S., Flier J.S. (1995). Insulin resistance: the clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book*; 6: 193-232.

Maxwell S.R. (1995). Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*; 49: 345–361.

Memisogullari R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I. (2003). Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*; 21: 291-296.

Memişoğulları R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*; 3: 30-39

Memişoğulları R., Bakan E. (2004). Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*; 18: 193–197.

Mitrakou A., Kelley D., Mookan M., Venemam T., Pangburn T., Reilly J., Gerich J. (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 326:22-29.

Niki E., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N. (2005). Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 338: 668–676.

Öğüt S., Atay E. (2012). Yaşlılık ve Oksidatif Stres. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*; 19(2): 68-74.

Patel R.P., McAndrew J., Sellak H., White C.R., Jo H., Freeman B.A., et al. (1999). Biological aspects of reactive nitrogen species. *BiochimBiophys Acta*; 1411: 385–400.

Poli G., Leonarduzzi G., Brasi F., Chiarpotto E. (2004). Oxidative stress and cell signalling. *Curr Med Chem*; 11 (9): 1163–82.

Powers S.K., Deruisseau K.C., Quindry J., Hamilton K.L. (2004). Dietary antioxidants and exercise. *J Sports Sci.*; 22: 81–94.

Powers S.K., Lennon S.L., Quindry J., Mehta J.L. (2002). Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol*; 17: 495–502.

Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. (2005). A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 59: 365–373.

Ranı A.J., Mythılı S.V. (2014). Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J of Clinical and Diagnostic Research*, 8, 108-110.

Revan S. (2007). Farklı dayanıklılık antrenmanlarının oksidatif stress oluşumu ve antioksidan düzeyleri üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara.

Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V (2004) β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53(Supplement 1), 119-124.

Sacks D.B. (1999). Diabetes Mellitus. In: Burtis CA, Ashwood ER, (Ed). *Tietz Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co: 766-776.

Sastre J., Pallardo F.V., Vina J. (2003). The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radic Biol Med.*; 35: 1–8.

Sen C.K., Packer L. (1996). Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *Faseb J.*; 10 : 709–20.

Sen C.K. (2001). Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: introduction. *Med Sci Sports Exerc*; 33 (3): 368–70.

Sjodin B., Hellsten W.Y., Apple G.S. (1990). Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med.*; 10: 236–54.

Sodeman WA., (1992). TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı,Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, Cild 2.

Sundaram R.K., Bhaskar A., Vijayalingam S., Viswanathan M., Mohan R., Shanmugasundaram K.R. (1996). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci*; 90: 255-60.

Şekeroğlu M.R, Şahin H., Dülger H., Algün E. (2000). The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*; 33 : 669-674.

Terry T., Raravikar K., Chokrungravanon N., Reaven P.D. (2012). Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes? Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT. *Curr Cardiol Rep*; 14: 79-88.

Thannickal V.J., Fanburg B.L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 279 (6): L1005–28.

- Thomas M.J. (2000). The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000; 16 (7–8): 716-8.
- Urso M.L., Clarkson P.M. (2003). Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. *Toxicology*; 189: 41–54
- Uysal M. (1998). Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Gelisim*; 11 (1–2): 336-41.
- Van Dam P.S., Van Asbeck B.S., Erkelens D.W., Marx J.J., Gispen W.H., Bravenboer B. (1995). The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev.*; 11: 181-92.
- Villa-Caballero L., Nava-Ocampo A.A., Frati-Munari A. (2000). Oxidative stress, acute and regular exercise: are they really harmful in the diabetic patient? *Med Hypotheses*; 55 (1): 43–46.
- Vincent A.M., Russell J.W., Low P., Feldman EL. (2004). Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612–628.
- Wickens AP. (2001). Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol*; 128: 379–91.
- Will J.C., Byers T. (1996). Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C. *Nutr Rev* 54:193–202.
- Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 44: 275–95.
- World Health Organization (1994). WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva . Tech Rep Ser;844.
- Yalçın A.S. (1998) Antioksidanlar. *Klinik Gelisim*; 11 (1-2): 342-6.
- Yazıcı C., Köse K. (2004). Melatonin: karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* ; 13 (2): 56–65.
- Yki-Jarvinen H. (1994). Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*; 343:91-95
- Young I.S., Woodside J.V. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*; 54:176-186,

Yu BP. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*; 74: 139–6

FORMLAR**Hasta Takip Formu**

Tarih:

Ad/Soyad:

Yaş:

Doğum tarihi ve yeri:

İş:

Adres:

Telefon numarası: Ev:

Cep:

E-mail Adresi:

Kilo: kg Boy: m Kalça: cm Bel: cm

Vücut kütle indeksi:

Diabetten başka hastalığınız var mı? Varsa nelerdir?

Kaç yıldır diyabet hastasısınız?

Kullandığınız ilaçlar nelerdir?

Sigara kullanıyor musunuz?

(Bayanlar için) Menapozda mısınız?

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Diabetes Mellitus hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Diyabet Hastalarında Oksidatif Stres”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Tip 2 Diyabet hastalarının oksidatif stress belirteçlerinden bir tanesi olan malondialdehit düzeyinin belirlenmesidir. Tip 2 Diyabet hastalarından bir çalışma grubu ve Tip 2 Diyabet hastası olmayan bireylerin yer aldığı bir kontrol grubu oluşturulacaktır. Sizin de Tip 2 Diyabet hastası bireylerden oluşturulacak kontrol grubunda yer almanız Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı’nın ve ve Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Diyabet Merkezinin katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Hasan Sav veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 2 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda malondialdehit maddesinin miktarı ölçülecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Hasan Sav tarafından Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı ve Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Diyabet Merkezinin ortak katılımı ile tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hasan Sav 03922285441 (iş) no’lu telefondan ve Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı”

olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen Hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Kontrol Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Diabetes Mellitus hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Diyabet Hastalarında Oksidatif Stres”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Tip 2 Diyabet hastalarının oksidatif stress belirtilerlerinden bir tanesi olan malondialdehit düzeyinin belirlenmesidir. Tip 2 Diyabet hastalarından bir çalışma grubu ve Tip 2 Diyabet hastası olmayan bireylerin yer aldığı bir kontrol grubu oluşturulacaktır. Sizin de Tip 2 Diyabet hastası olmayan bireylerden oluşturulacak kontrol grubunda yer almanız Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı’nın ve ve Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Diyabet Merkezinin katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Hasan Sav veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 2 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda malondialdehit maddesinin miktarı ölçülecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Hasan Sav tarafından Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı ve Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Diyabet Merkezinin ortak katılımı ile tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hasan Sav 03922285441 (iş) no’lu telefondan ve Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı”

olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen Hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Erdal	Soyadı	Şanlıdağ
Doğ.Yeri	Yeşilyurt / KKTC	Doğ.Tar.	02/07/1988
Uyruğu	KKTC	KKTC Kim No	231875
Email	esanlidag@gmail.com	Tel	0533-853-73-25

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Yakın Doğu Üniversitesi	2014
Lisans	Çukurova Üniversitesi	2011
Lise	20 Temmuz Fen Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	86		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office 2010	İyi
Corel Draw X6	İyi
Adobe Dreamweaver	Çok İyi
Abode Photoshop	İyi
Notepad ++	Çok İyi
PHP, CSS, MySQL Dilleri	Çok İyi
HTML 5 Dili	Çok İyi

