ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DHİ QAR ŞEHRİNDEKİ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA DEMİR PROFİL PROOKSİDASYON ROLÜNÜN İNCELENMESİ

MUSLIM KHAZAAL HADI

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI

2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Muslim Khazaal Hadi tarafından hazırlanan **"DHİ QAR ŞEHRİNDEKİ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA DEMİR PROFİL PROOKSİDASYON ROLÜNÜN İNCELENMESİ"** adlı tez çalışması 31.03.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ALTUN

Jüri Üyeleri :

Başkan: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ALTUN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Burçak DEMİRBAKAN

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğine göre hazırlamış olduğum "DHİ QAR ŞEHRİNDEKİ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA DEMİR PROFİL PROOKSİDASYON ROLÜNÜN İNCELENMESİ" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programıyla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğine ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. (31/03/2021).

MUSLIM KHAZAAL HADI

(imza)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DHİ QAR ŞEHRİNDEKİ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA DEMİR PROFİL PROOKSİDASYON ROLÜNÜN İNCELENMESİ

Muslim Khazaal Hadi

Çankırı Karatekin Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ALTUN

Eş Danınışman: Prof. Dr. Raid M. H. AL-SALİH

Bu çalışmada Tip – 2 Diyabet hastalığında oksidatif stres durumu ve demirin rolü detaylı bir şekilde ele alınmaktadır. Demir vücuttaki kimyasal reaksiyonlarda hayati öneme sahip bir elementtir ve bilhassa oksidasyonda belirleyicidir. Tip – 2 Diyabet, metabolizmayı bir bütün olarak etkilemesi nedeniyle büyük bir öneme sahiptir. Günümüzde çok büyük bir sağlık sorunu olan Tip – 2 Diyabette, demirin oksidatif rolünün incelendiği çalışmamızda, 100 adet Tip – 2 Diyabet hastası ve 50 adet sağlıklı katılımcı incelenmiştir. Sonuç olarak, demir eksikliği olan Tip – 2 diyabet hastalarında, oksidatif stresin, demir eksikliği olmayan Tip – 2 diyabet hastalarına göre çok daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tip – 2 Diyabet hastalarında, sağlıklı kişilere göre oksidatif stres yükü belirgin şekilde yüksektir. Demir eksikliği olan Tip – 2 diyabet hastalarında ise oksidatif stres yükü demir eksikliği olmayan Tip – 2 diyabet hastalarına göre yüksektir. Dolayısıyla, diyabet ile demir profil prooksidasyonu arasında bir korelasyonun varlığından söz etmek mümkündür.

2021, 85 Sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Tip – 2 Diyabet, oksidatif stres, demir, ferritin, insülin

ABSTRACT

Master Thesis

STUDY OF IRON PROFILE PROOXIDATION ROLE IN TYPE 2 DIABETIC PATİENTS IN DHI QAR CITY

Muslim Khazaal Hadi

Çankırı Karatekin University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assist: Prof. Dr. Muhammed ALTUN

Co-Supervisor: Prof. Dr. Raid M. H. AL-SALİH

In this study, oxidative stress status and the role of Iron in Type - 2 Diabetes are discussed in detail. Iron is a vital element in chemical reactions in the body and is particularly determinant in oxidation. Diabetes of Type - 2 is of great importance as it affects the metabolism as a whole. In our study, in which the oxidative role of iron in Type-2 Diabetes, which is a major health problem today, was examined, 100 Diabetes of Type - 2 patients and 50 healthy participants were examined. As a result, it was found that oxidative stress was much higher in iron-deficient Diabetes of Type - 2 patients than in Diabetes of Type - 2 patients without iron deficiency.

Oxidative stress load is significantly higher in Type - 2 Diabetes patients compared to healthy people. In patients with Diabetes of Type - 2 with iron deficiency, the oxidative stress load is higher than in Diabetes of Type - 2 patients without iron deficiency. Therefore, it is possible to talk about the existence of a correlation between diabetes and iron profile proxidation.

2021, 85 pages

KEYWORDS: Type - 2 Diabetes, oxidative stress, iron, ferritin, insulin

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Akademik eğitim hayatımın başlangıcı olarak gördüğüm yüksek lisans programı boyunca bilgi birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum tüm hocalarımın çalışmaya katkıları ölçülemez boyutlardadır

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ALTUN'a,

Bölümümüzün her türlü imkanından faydalanmamı sağlayan Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne, her anımda yanımda olup destek olan aileme ve babamın ruhuna teşekkür ederim.

Muslim Khazaal Hadi

Çankırı, Mart 2021

İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ……i
ÖZET....ii
ABSTRACT....iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR....iv
SİMGELER DİZİNİ....vii
ŞEKİLLER DİZİNİ....viii
ÇİZELGELER DİZİNİ....ix
1. GİRİŞ....1
1.1 Çalışmanın Amacı....1
1.2 Çalışmanın Önemi....1
1.3 Çalışmanın İçeriği....1
2. KURAMSAL TEMELLER....3
2.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji....4
2.2 Tip – 2 Diyabetin Önlenmesi....8
2.3 Tip – 2 Diyabet Hastalığının Erken Teşhisi ve Hastalık Taraması....9
2.4 Tip – 2 Diyabet Hastalığının Komplikasyonları....12
2.5 Tedavi....14
2.6 Tip – 2 Diyabet Tedavisinde Karşılaşılan Zorluklar....18
2.7 Demir Metabolizmasının Homeodinamiği ve Oksidatif Stres....20
2.8 Demirin Vücuttaki Dağılımı....22
2.9 Demir Homeostazı....23
2.10 Oksidatif Stres....28
2.11 Demir ve Oksidatif Stres....30
2.12 Demir Eksikliği....32
2.13 Tip – 2 Diyabet ve Demir....33
2.13.1 Tip–2 Diyabet Hastalığında Demirin Rolü....33
2.13.2 Tip – 2 Diyabet Komplikasyonlarında Demirin Rolü....33
3. MATERYAL VE YÖNTEM....36
3.1 Hastaların Seçimi....36
3.2 Numunelerin Toplanması....37
3.2.1 Demir....38
3.2.2 Demir Bağlama....39
3.2.3 Ferritin....40
3.2.4 Transferrin....41
3.2.5 HbA1c....43
3.2.6 Açlık Glikoz....44
3.2.7 İnsülin Hormonu....45
3.2.8 Malondialdehit (MDA)....46
4. BULGULAR....47
4.1 Yaş, Uzunluk ve Ağırlık sonuçları ile Tip – 2 Diyabet....49
4.2 Şeker ve İnsülin sonuçları ile Tip – 2 Diyabet....51
4.3 Homa, S. Demir ve S. Ferritin Sonuçları Ile Tip – 2 Diyabet....54
4.4 TIBC ve MDA (nmol/L) Sonuçları Ile Tip – 2 Diyabet....57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ....60
KAYNAKLAR....62

Ek-1 Hasta seçim anketi 82
Ek-2: Görevi kolaylaştırmak için idari izin (Türkçe) 83
Ek-3: Görevi kolaylaştırmak için idari izin (Arapça) 84
ÖZGEÇMİŞ..... 85

SİMGELER DİZİNİ

ADP	Adenozin Difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
DCTB	Duodenal Sitokrom b
DMT-1	İki Değerli Metal Taşıyıcı 1
FPN	Ferroportin
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT2	Glikoz Taşıyıcı Tip 2
GSH-Px	Glutatyon Peroksidazlar
GSIS	Glikozla Uyarılan İnsülin Sekresyonu
HEPH	Hephaestin
HH	Kalıtsal Hemokromatoz
HIF1α	Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör-1α
IL-1α	İnterlökin -1α
LIP	Kararsız Plazma Demir Havuzu
NTBI	Transferine Bağlı Olmayan Demir
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TfR	Transferin Reseptörleri
TNF α	Tümör Nekroz Faktörü α

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Tip – 2 Diyabet 4
Şekil 2.2 Diabetes mellitus ve diğer hastalıklar arasındaki ilişki 7
Şekil 2.3 Diyabeti önlemenin ana yöntemleri 9
Şekil 2.4 Diyabet hastalığının erken teşhisi ve hastalık taraması 11
Şekil 2.5 Tip – 2 Diyabet hastalığının komplikasyonları 14
Şekil 2.6 Demir kaçağına genel bakış 28
Şekil 2.7 Oksidatif stres reaksiyonları 29
Şekil 2.8 Demir ve oksidatif stres 31
Şekil 2.9 Tip – 2 Diyabet komplikasyonlarında demirin rolü 35
Şekil 4.1 Ortalama yaş testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 49
Şekil 4.2 Ortalama uzunluk testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 50
Şekil 4.3 Ortalama ağırlık testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 51
Şekil 4.4 Ortalama şeker testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 52
Şekil 4.5 Ortalama insülin testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 53
Şekil 4.6 Ortalama HbA1c testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 54
Şekil 4.7 Ortalama Homa testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 55
Şekil 4.8 Ortalama demir testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 56
Şekil 4.9 Ortalama S. ferritin testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 57
Şekil 4.10 Ortalama TIBC testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 58
Şekil 4.11 Ortalama MDA testi ile diyabet arasındaki ilişkisi 59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Numune Tipi ve Serum.....38
Çizelge 3.2 Demir Bağlama.....39
Çizelge 3.3 Örnek Tipi ve Ferritin Serumu.....40
Çizelge 3.4 Örnek Tipi ve Transferrin Serumu.....42
Çizelge 3.5 Örnek Tipi ve HbA1c Serumu.....43
Çizelge 3.6 Örnek Tipi ve Açlık Glikoz Serumu.....44
Çizelge 3.7 Örnek Tipi ve İnsülin Hormonu.....45
Çizelge 3.8 Örnek tipi ve malondialdehit (MDA).....46
Çizelge 4.1 Tip – 2 Diyabetli ve Demir Eksikliği olan hastalarda Demir Profili ve Oksidatif Stres Parametreleri..... 48

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, Tip – 2 Diyabet hastalarında, demir profil prooksidasyon rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, çalışmamızda Tip – 2 Diyabet hastalarından oluşan deney grubu ve sağlıklı katılımcılardan oluşan kontrol grubunda, belirli tahliller gerçekleştirilmiş ve Tip – 2 Diyabet ile oksidatif stres arasındaki ilişki ortaya konulmuştur.

1.2. Çalışmanın Önemi

Tip – 2 Diyabet etkisi ve görülme sıklığı günden güne artan, günümüzde küresel bir hastalık halini alan hayli kötü sonuçlara yol açan bir hastalıktır. Bu hastalığın, nedenleri, sonuçları, dinamikleri ve önlenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışma, MDA parametresi ve demir profili değerleri temel alınarak, Tip – 2 Diyabet hastalarında oksidatif stresin ortaya çıkmasına odaklanmaktadır. Çalışmamız, Tip – 2 diyabet hastalarında demirin rolünü ortaya koyması açısından önem taşımaktadır.

1.3. Çalışmanın İçeriği

Çalışmamızın ilk bölümünde, çalışmanın amacı, önemi ve içeriği hakkında kısa bir bilgilendirme yapılmaktadır. İkinci bölümde, Tip – 2 Diyabet hakkında kapsamlı bir bilgi verilmektedir. Bu bölümde, hastalığın epidemiyolojisi, patofizyolojisi, hastalığın önlenmesi, erken teşhisi, hastalığın komplikasyonları üzerinde durulmakta ve ayrıca hastalığın tedavisi ile tedavisinde karşılaşılan zorluklar incelenmektedir. Çalışmamızın üçüncü bölümünde demir metabolizmasının homeodinamiği ve oksidatif stres üzerinde durulmaktadır. Bu başlıkta, demirin vücuttaki dağılımı, demir homeostazı, oksidatif stres ele alınmakta ayrıca demir ve oksidatif stres ilişkisi açıklanmaktadır. Bu bölümde son olarak demir eksikliği üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızın dördüncü bölümünde

Tip – 2 Diyabet ve Demir ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bu bağlamda, Tip – 2 Diyabet hastalığında demirin rolü ve tip – 2 diyabet komplikasyonlarında demirin rolü değerlendirilmektedir.

Çalışmamızın beşinci bölümünde materyal ve yöntem üzerinde durulmaktadır. Bu bölüm, çalışmamızın deneysel kısmıdır. Bu bölümde, hastaların seçimi, numunelerin toplanması, numuneler hakkında ayrıntılı bilgi, çalışma yöntemleri bildirilmektedir. Deney sonucunda elde edilen bulgular bu bölümde yer almaktadır.Çalışmamızın son bölümü sonuç ve tartışma kısmıdır. Burada, çalışmamız kapsamında elde edilen sonuçlar yer almaktadır.

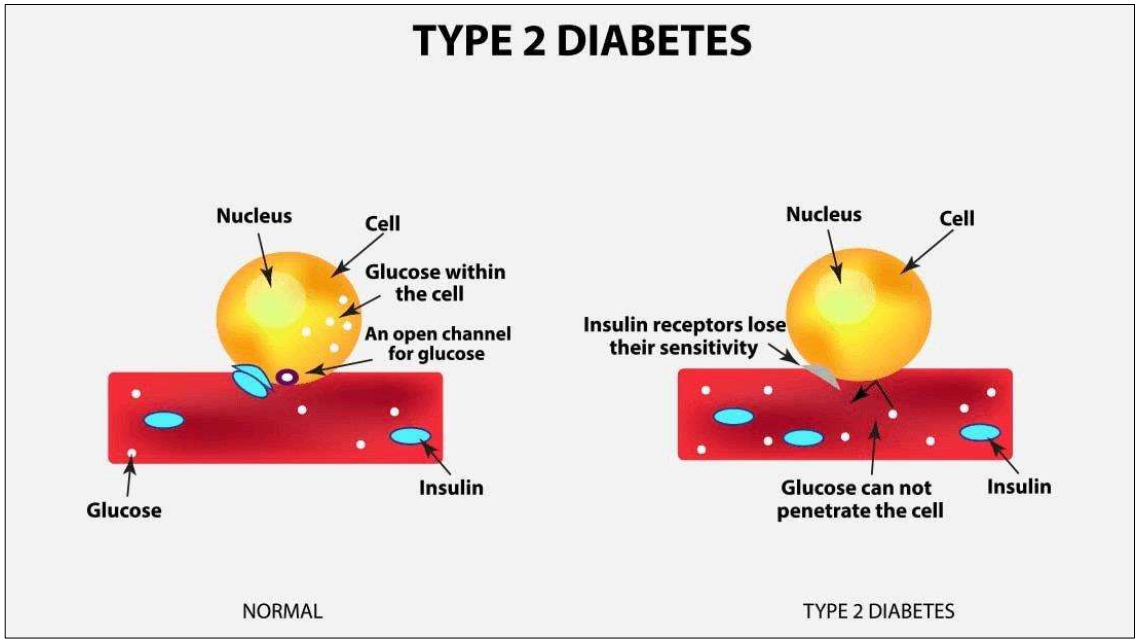
2. KURAMSAL TEMELLER

Tip-2 Diyabet, hedef organlarda β hücre disfonksiyonunun neden olduğu göreceli insülin eksikliği ve insülin direnci ile karakterizedir. (NCD 2016) 1980'li yıllardan günümüze kadar geçen süreçte, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve ilerleyen yaş gibi faktörlerin Tip – 2 Diyabetin görülme sıklığını yaklaşık beş kat artırdığı görülmektedir (NCD 2016). Tip – 2 Diyabet, günümüzde kalıcı hasara neden olan hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır (GBD 2015). Bunun yanı sıra Tip – 2 Diyabet, bireysel ve küresel sağlık ekonomilerine toplamda milyarlarca dolarlık maliyetler yüklemekte ve önemli sosyoekonomik baskılar oluşturmaktadır (Seuring *vd.* 2015).

Tip – 2 Diyabet ile ilgili morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Komplikasyonların ve hastalığın ilerlemesi riskini en aza indirmek için kan basıncının yanı sıra glikoz ve lipit konsantrasyonlarının yoğun ve etkili bir şekilde izlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir (Gaede *et al*. 2003). Yoğun glikoz yönetiminin retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler üzerindeki faydaları çeşitli büyük ölçekli ve kapsamlı çalışmalarla ortaya konulmuştur (Ukpds 1998, Advance 2008, Duckworth *et al*. 2009). Yoğun glikoz azaltımı ve kısıtlamalarının da kardiyovasküler hastalık ve inme gibi makrovasküler sonuçları azalttığına dair çalışmalardan da söz etmek mümkündür (Holman *et al*. 2008, Holman *et al*. 2014, Skyler *et al*. 2009, Cefalu *et al*. 2008). Ayrıca, hipoglisemi, glikoz düzeylerini aşağı çekmeye yönelik tedavilerin işlevselliği önünde büyük bir engel teşkil etmektedir. Bu konuya yönelik yapılan çalışmalarda ileri düzey hipogliseminin, insülin tedavisi görmeyen insanlarda dahi on iki ay içerisinde mortalite artışına neden olduğu tespit edilmiştir (Elwen *et al*. 2015).

Tip – 2 Diyabet hastalığının erken tespiti ve tedavisi ile bu hastalık nedeni ile ortaya çıkması muhtemel bir çok olumsuz etki önlenebilmektedir. Hastalığın etkili bir şekilde yönetilmesinde, hastalara yönelik özel yapılandırılmış eğitim ve özyönetim programları önemlidir. Bununla birlikte hastalara psikolojik destek sağlanmasının da olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Tip – 2 Diyabetin patofizyolojisi ve bu hastalığın temelinde yer

alan etkenler ve mekanizmalar ne kadar iyi anlaşılırsa, tedavi o derece kişiselleştirilebilir ve hassas tıbbi uygulamalar geliştirilebilir (Tricco *vd.* 2012).



Şekil 2.1 Tip – 2 Diyabet (Arslan I. *vd.* 2017)

2.1. Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Obezitenin küresel çapta bir salgına dönüşmesinin yanı sıra hareketsiz bir yaşam tarzının benimsenmesi ve yüksek enerjili diyetler Tip – 2 Diyabet hastalarının sayısında büyük bir artışın olmasına yol açmaktadır. Günümüzde Tip – 2 Diyabet hastalarının sayısının 1980 yılında 108 milyon olduğu bilinirken bu rakam 2014 yılında 422 milyona kadar yükselmiştir (WHO 2020). Yine aynı yıllar için, 18 yaşın üzerindeki yetişkinler arasında Tip – 2 Diyabet prevelansı % 4.7'den % 8.5'e yükselmiştir (WHO 2020). 2000 ve 2016 yılları arasında, Tip – 2 Diyabetten erken ölümlerde % 5 artış kaydedilmiştir. Orta gelirli ve düşük ülkelerde diyabet prevalansı, Yüksek gelirli ülkelerde daha hızlı büyümektedir. Tip 2 diyabet insidansı ve yaygınlığı, coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir; 1980'den beri her ülkede diyabet prevalansındaki artış hasta yüzdesini artırmaktadır (NCD 2016). Diyabet, körlük, böbrek yetmezliği, kalp krizi, felç ve alt ekstremite ampütasyonunun başlıca nedenidir. 2016'da tahminen 1.6 milyon ölüm doğrudan diyabetten kaynaklanmıştır. Öte yandan 2.2 milyon ölüm, yüksek kan

şekerine bağlanabilmektedir. Yüksek kan şekerine bağlı ölümlerin neredeyse yarısı 70 yaşından önce meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Tip - 2 Diyabetin 2016'da yedinci önde gelen ölüm nedeni olduğunu bildirmiştir. Sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, normal vücut ağırlığını koruma ve tütün kullanımından kaçınma, Tip - 2 Diyabetin başlangıcını önlemenin veya geciktirmenin başlıca yollarıdır. Tip – 2 Diyabet tedavi edilebilir bir hastalıktır ve sonuçları diyet, fiziksel aktivite, ilaç tedavisi ve komplikasyonlara yönelik düzenli tarama ve tedavi ile önlenebilmekte veya geciktirilebilmektedir (WHO 2020). Buna ek olarak, 318 milyon insan, klinik öncesi bozulmuş glikoz regülasyonu durumuna sahiptir, (IDF 2015) ancak yoğun yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi veya her ikisi de Tip - 2 Diyabet gelişimini tersine çevirebilmekte veya geciktirebilmektedir (Barrett-Connor *et al*. 2002).

Sağlıklı kişilere kıyasla, Tip – 2 Diyabet hastası kişilerin, tüm nedenlere bağlı ölüm riski % 15 daha fazladır. Bu risk, 55 yaşından genç ve glikolize hemoglobin (HbA1C) derişimi % 6.9 (55 mmol/mol) veya daha düşük kişilerde dahi , diyabeti olmayan kişilere göre iki kat daha yüksektir (Tancredi *et al*. 2015). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında (Terfc 2010), Tip – 2 Diyabet hastalarında koroner kalp hastalığı riskinin, iskemik inme riskinin ve vasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin hayli yükseldiği kanıtlanmıştır. Tip – 2 Diyabet tanısının on iki yıl içerisinde geç konulması neticesinde, hastalarda retinopati gibi yerleşik komplikasyonlar görülme riski de artmaktadır (Ridker P. M. 2008, Rani P. R. and Begum J. 2016, Harris *et al*. 1992).

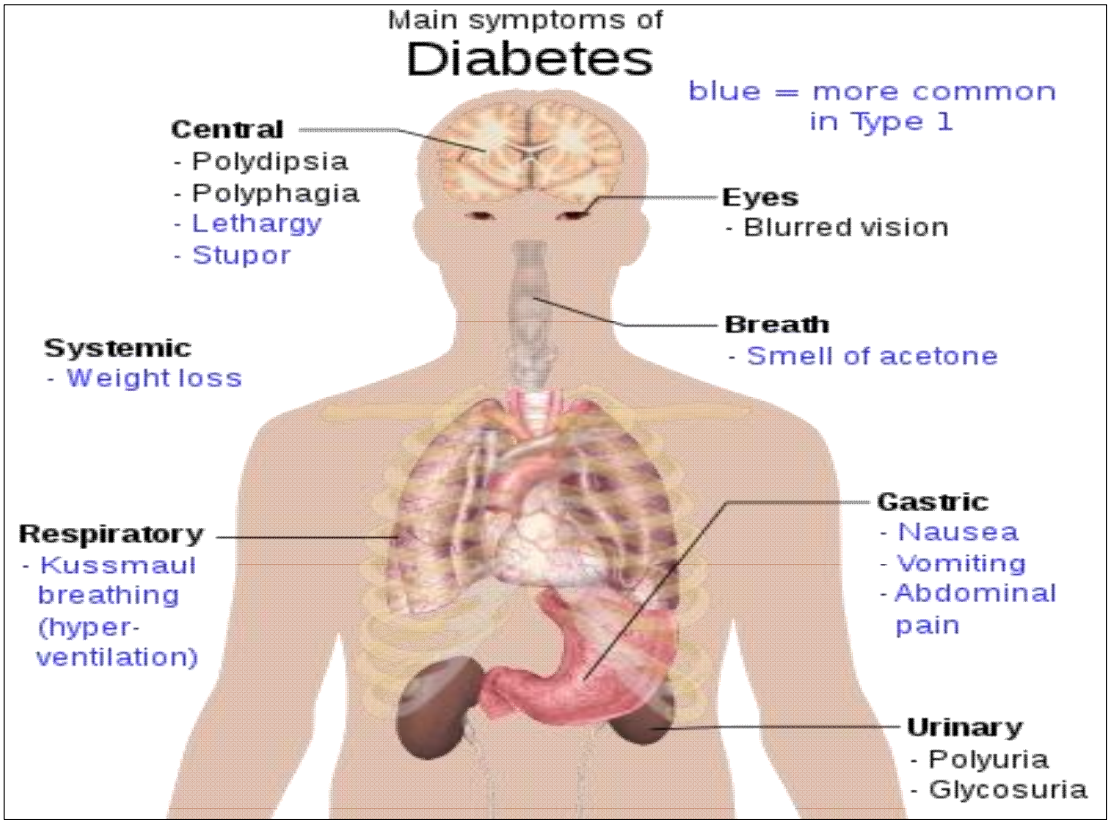
Tip – 2 Diyabetin epidemiyolojisi, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Kişilerin, hareketsiz bir yaşam tarzının benimsemesi, aşırı derecede şeker ve yağ tüketimi ile karakterize edilen obezojenik bir ortama maruz kalınması ile genetik faktörler etkisini göstermeye başlamaktadır (Barakat N. *et al.* 2010, Grarup *et al*. 2014). Tip – 2 Diyabete yönelik genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, Tip – 2 Diyabet için glisemik genetik özelliklerin ortak varyantlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Ancak, bunlar nadir varyantların önemli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, toplam özellik varyansının yalnızca %10'unu açıklayabilmektedir (Bartha J. L. *et al.* 2003, Grarup *et al*., 2014). Gen ekspresyon ürünlerinin (mRNA) tam genom analizini içeren transkriptomikler, genotipi fenotip ile ilişkilendirerek Tip - 2 Diyabet ve obezite ile çok

sayıda gen ilişkisini göstermiştir (Arya *et al*. 2015). Ayrıca, ilave genetik risk skorları ile hesaplanan artan genetik yük, özellikle Obez olan Tip – 2 Diyabet hastalarında çevresel koşullar ve yaşam tarzı ile ilişkili olarak yüksek ölüm riskine yol açmaktadır (Dupuis *et al*. 2016). Tip - 1 Diyabet genetik risk skorları, dokuz tek nükleotid polimorfizminden oluşan, 20 - 40 yaşındaki yetişkinlerde Tip - 1 Diyabet ile Tip - 2 Diyabeti ayırt etmek için geliştirilmiştir. Çünkü sadece klinik özelliklere ve otoantikor belirteçlerine dayandığında tanı konulması zor olabilmektedir (Oram *et al*. 2016) .

Erken yaşta (15 – 30 yaş aralığında) Tip – 2 Diyabet tanısı almış kişilerde agresif bir fenotip tanımlanmıştır. Bu fenotip, kardiyovasküler ölüm riskini, makrovasküler komplikasyonları ve nöropati skorlarını Tip – 1 Diyabet teşhisi konan genç hastalara kıyasla artırmaktadır (Constantino *et al*. 2013). Farklı etnik kökene sahip kişiler, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörü kümelerine yatkınlığı artıran farklı spesifik fenotiplere sahip olabilmektedir (Oram *et al*. 2016, Constantino *et al*. 2013). Tip – 2 Diyabet tanısı konmuş ancak herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan çok sayıda hastanın ele alındığı bir çalışmada (Wong *vd.* 2016), risk faktörlerinin etkili bir şekilde kontrol altına alındığı ve yönetildiği durumlarda, Tip – 2 Diyabete bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı görülmüştür.

Tip – 2 Diyabet, tanı aşamasında, %50'ye varan β - hücre kaybı ile artan hiperinsülinemi, insülin direnci ve pankreas β – hücre yetmezliği ile karakterize edilmektedir (Duckworth *et al*. 2009). β – hücre kaybı 10 – 17 yaş aralığındaki genç hastalarda daha hızlı meydana gelmektedir ki bu durum, genç yaşta tanı konan hastalarda tedavilerin başarısız olma nedenini açıklamaktadır (Hirst *et al*. 2012). Tip – 2 diyabet gelişimi ile ilgili olan organlar; pankreas (α ve β hücreleri), karaciğer, iskelet kasları, böbrekler, beyin, ince bağırsak ve adipoz dokusu olarak sıralanabilmektedir (Defronzo 2009). İnkretin etkisi, kolon ve mikrobiyomdaki değişiklikler, immün düzensizlik ve inflamasyon, önemli patofizyolojik faktörler olarak ortaya çıkmaktadır (Schwartz *et al*. 2016) .

Hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine yönelik diğer mekanizmalar, endotel disfonksiyonu, ileri glikasyon son ürün oluşumu, aşırı pıhtılaşma, artmış trombosit reaktivitesi ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) aşırı ekspresyonudur. Bunların tümü hastalığı modüle etmek için terapötik hedeflerdir (Jager *et al*. 2014, Bonfi gli *et al*. 2011). Örneğin, fibrinoliz ve trombosit agregasyonu metformin tedavisi ile iyileştirilebilmektedir (Jager *et al.* 2014) ve bazı deneysel çalışmaların sonuçları (Bonfi gli *et al.* 2011, Wilding 2014) glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin endotel üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, endotel direnci ve işlev bozukluğunu tersine çevirebilmekte ve iltihabı azaltabilmektedir (Jager *et al*. 2014, Bonfi gli *et al*. 2011, Wilding 2014).



Şekil 2.2 Diabetes mellitus ve diğer hastalıklar arasındaki ilişki (Şerban R. C. ve Scridon A. 2018)

2.2. Tip – 2 Diyabetin Önlenmesi

Tip – 2 Diyabet oldukça komplike sonuçları da beraberinde getiren ve tedavi süreci hayli uzun ve zahmetli olan bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın önlenmesi büyük bir öneme sahiptir. Tip – 2 Diyabetin, düzenli ve sağlıklı bir beslenme alışkanlığı ve hareketli bir yaşam tarzının benimsenmesi ile birlikte, obezitenin ortadan kaldırılması ve glikoz regülasyonun sağlanması ile önlenebileceği bilinmektedir. Bu doğrultuda, metformin ve tiazolidindionlar ile farmakolojik tedavi imkanı da söz konusudur (Orozco *et al.* 2008, Merlotti *et al*. 2014).

Tip – 2 Diyabetin önlenmesinde ilk koşul yaşam tarzı değişikliğidir. Kilo vermeyi amaçlayan fiziksel aktivite, düşük yağlı diyet gibi değişiklikler aşırı kilolu, obez ve glikoz mekanizması bozuk kişilerde düzelmeye yol açarak, Tip – 2 Diyabet riskini azaltmaktadır (Barrett-Connor *et al*. 2002). Bu fayda, cinsiyet, etnik köken veya genetik yatkınlıktan bağımsızdır. Ayrıca, yaşam tarzı değişikliği en büyük faydayı 60 yaş üstü kişilere sağlamaktadır. Bununla birlikte, metformin etkili bir farmakolojik araç olarak tercih edilmektedir (Barrett-Connor *et al*. 2002, DPPRG 2015). Burada dikkat çekilmesi gereken bir husus vardır: Tip – 2 Diyabet insidansı 15 yıllık bir gözlemde, yaşam tarzında etkin bir değişiklik gerçekleştiren kişilerde % 27 oranında azalırken, metformin ile tedavi edilen hastalarda %18 oranında azalmaktadır (DPPRG 2015). Ayrıca bu değişikliklerle, glikoz toleransının normalleşmesi sonucunda, pre-diyabetik kişilerde kardiyovasküler hastalık riski de ciddi oranda azalmaktadır (Perreault *et al*. 2014).



Şekil 2.3 Diyabeti önlemenin ana yöntemleri (Greiner D. L. *et al.* 2001)

2.3. Tip – 2 Diyabet Hastalığının Erken Teşhisi ve Hastalık Taraması

Tip – 2 Diyabetin erken teşhisi için, risk grubundaki bireylerin düzenli olarak taramadan geçirilmesi gerekmektedir. Böylelikle, risk grubundaki potansiyel hastaların, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların geliştirme ihtimali ve hastalarda ise hastalığın ilerleme ihtimali en aza indirgenebilmektedir. Bu tarama yaklaşımları küresel bağlamda tek tip olmaktan ziyade, farklı toplumlarda, o toplumun alt toplumlarını da dikkate alarak uyarlanan özelleştirilmiş tarama programları şeklinde olmalıdır. Bu taramalarda, söz konusu bölgelerin ve toplumların risk puanları dikkate alınmaktadır. Dolayısıyla, tarama yönteminin özelleştirilmesi sağlanmaktadır. Örneğin bir bölgede açlık plazma glikozu yöntemi tercih edilirken bir diğer toplumda HbA1C konsantrasyonu ölçümü yöntemi kullanılabilmektedir (Webb *et al*. 2011, Simmons *et al*. 2012, Achana *et al*. 2015).

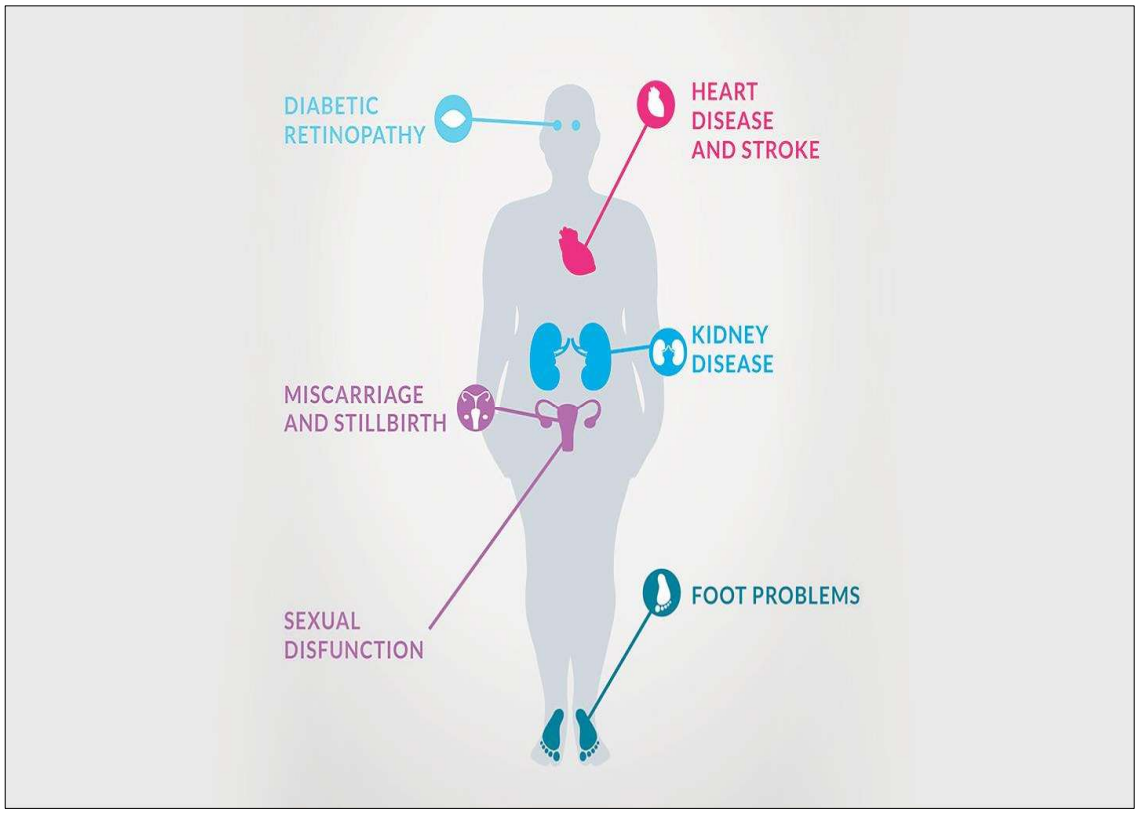
Tip – 2 Diyabetin erken teşhisine yönelik tarama işlemlerinde, HbA1C konsantrasyonlarının ölçülmesi, sağlam ve stabil bir tanı ölçüsü olarak kabul

edilebilmektedir. Öyle ki, HbA1C konsantrasyonu, açlık koşulu gerektirmeyen ve kesitsel ilişkilerde retinopati gelişimini tahmin etme açısından açlık plazma glikozuna eş değer olan bir belirteçtir (Balkau B *et al*. 2011). Ancak, HbA1C konsantrasyonu ölçümü, 18 yaşın altındaki hastalarda, gebe kadınlarda veya anemi gibi kırmızı kan hücresine bağlı problemi olan hastalarda Tip – 2 Diyabet teşhisi için kullanılması önerilmemektedir. (Kirkman *et al*. 2016).

Tip – 2 Diyabet tanısı konulma yaşı günden güne düşmektedir. Günümüzde değişen yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları ve aktivite düzeyi gibi faktörler nedeniyle Tip – 2 Diyabet artık gençler arasında da sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle, çoğu zaman Tip – 1 Diyabet, Tip – 2 Diyabet, Monojenik Diyabet ya da MODY Diyabet arasındaki tanı ayrımı zorlaşabilmektedir (Thanabalasingham *et al*. 2012). 25 yaşından daha küçük hastalarda görülen fenotip, hastalığın altında yatan patafizyolojik unsurlar arasında net bir ayrım yapılması hususunda elverişli olmayabilmektedir. Diyabet hastalığının türünün doğru bir şekilde anlaşılması için, C-peptit konsantrasyonun ölçümü yararlı olabilmektedir. Dolaşımdaki plazma insülini için yardımcı bir belirteç olan C-peptit, Tip – 1 diyabet tanısından sonra üç yıla kadar saptanamamaktadır. MODY teşhisinde ise, özellikle zayıf/ince bir vücut yapısına sahip olan, ailesinde diyabet öyküsü bulunan, 25 yaşın altındaki hastalara şüphe ile yaklaşılmalıdır. Doğru MODY teşhisi ayrıca HNF-1α, HNF-4α ve GCK gibi yaygın olarak etkilenen genlerin mutasyonlarını belirlemek için genetik testlerin yapılması gerekmektedir (Thanabalasingham *et al*. 2012). Erişkinde gizli otoimmün diyabet, Tip - 2 Diyabetle karıştırılabilmektedir, ancak sunum ve doğal seyri en çok Tip - 1 Diyabete benzemekte ve klinik semptomların kısa süreli başlangıcı ve hızlı ilerleme (yaklaşık 6 ay) ile karakterize edilmektedir. Diyabetin sınıflandırılması genellikle zordur ve yeni β hücre merkezli tedavi çerçevesi çalışmaları önerilmektedir (Schwartz *et al*. 2016, Bos M. and Agyemang C. 2013).

Tip – 2 Diyabetin erken tespiti, glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve komplikasyonların en aza indirgenmesi için hasta merkezli tedavinin başlatılmasını sağlamaktadır. Tedavinin optimal bir şekilde yönetimi, bireyselleştirilmiş glisemik hedeflere ulaşmak için kilo verme, fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı beslenme, sigara tüketiminin sonlandırılması, alkol tüketiminin sınırlandırılması ve glikoz düşürücü tedaviler gibi

yaşam tarzı müdahalelerini içermektedir (Norris *et al*. 2005, Thomas *et al*. 2006). Ayrıca, hastalarda farkındalığın artırılması adına verilen eğitimler ve psikolojik destek gibi ek tedbirler, hastalığın biyomedikal ve psikososyal sonuçlarının iyileştirilmesini sağladığı gibi tedaviyi hayli olumlu etkilemektedir (Thomas *et al*. 2006, Gray *et al*. 2012). Günlük alışkanlıklarını değiştiren ve yoğun yaşam tarzı müdahaleleri alan hastalarda önemli kilo kaybı, bel çevresinde iyileşme, HDL kolesterol ve HbA1C konsantrasyonunda iyileşmeler görüldüğü, ancak bunun için en az altı ay süresince istikrarlı bir çabanın gerekli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Bolin *et al*. 2013). Ayrıca, Tip – 2 Diyabetin sağladığı ek faydalar arasında, kadınlarda ve erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının iyileştirilmesi, depresyon düzeyinin azaltılması, yaşam kalitesinde iyileşmenin sağlanması, kronik böbrek hastalıklarının önlenmesi veya iyileştirilmesi sayılabilmektedir (Bolin *et al*. 2013, Rubin *et al*. 2014, LARG 2014).



Şekil 2.4 Diyabet hastalığının erken teşhisi ve hastalık taraması (Dunlay S. M. *et al.* 2015)

2.4. Tip – 2 Diyabet Hastalığının Komplikasyonları

Tip – 2 Diyabet hastalığının en büyük ve başlıca komplikasyonu makrovasküler komplikasyondur. Tip – 2 Diyabetin, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranını sağlıklı kişilere göre üç ila dört kat artırdığı bildirilmektedir (Buyken A. E. *et al.* 2015, Stamler *et al*. 1993). Yapılan çalışmalar, makrovasküler komplikasyonların, hastalığın seyrine yönelik tedbirler alınsa bile mikrovasküler komplikasyonlar kadar hızlı ve etkili bir şekilde iyileşmediğini göstermektedir (Fox *et al*. 2015). Uzun bir zaman aralığını ve çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalar, on yıllık süre içerisinde glisemik kontrol ve kan basıncı takibinin uygulandığı hastalarda retinopati ve albüminüri gibi mikrovasküler komplikasyonların iyileştirilebildiğini ortaya koymaktadır (Care D. 2006, UKPDS 1998).

Metformin ile tedavi edilen Tip – 2 Diyabet hastalarında, miyokardiyal enfarktüs riskinde yaklaşık %40 oranında bir azalma görülse de, makrovasküler sonuçlarda bu denli hızlı ve büyük bir iyileşme oranından bahsetmek mümkün görünmemektedir (Cho N. *et al.* 2018, UKPDS 1998). Mikrovasküler komplikasyonların daha kolay bir şekilde iyileştirilebildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Gerstein *et al*. 2008, Patel *et al*. 2008, Duckworth *et al*. 2009). Ayrıca belirtmek gerekir ki, yoğun glisemik tedavi bir taraftan da hipoglisemi riskini artırmakta ve tüm nedenlere bağlı ölüm veya inme riski üzerinde hiçbir etki göstermemektedir (Turnbull *et al*. 2009, Ray *et al*. 2009). Tip – 2 Diyabet hastalarında ölüm oranındaki artış ile yüksek HbA1C konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (Turnbull *vd.* 2009).

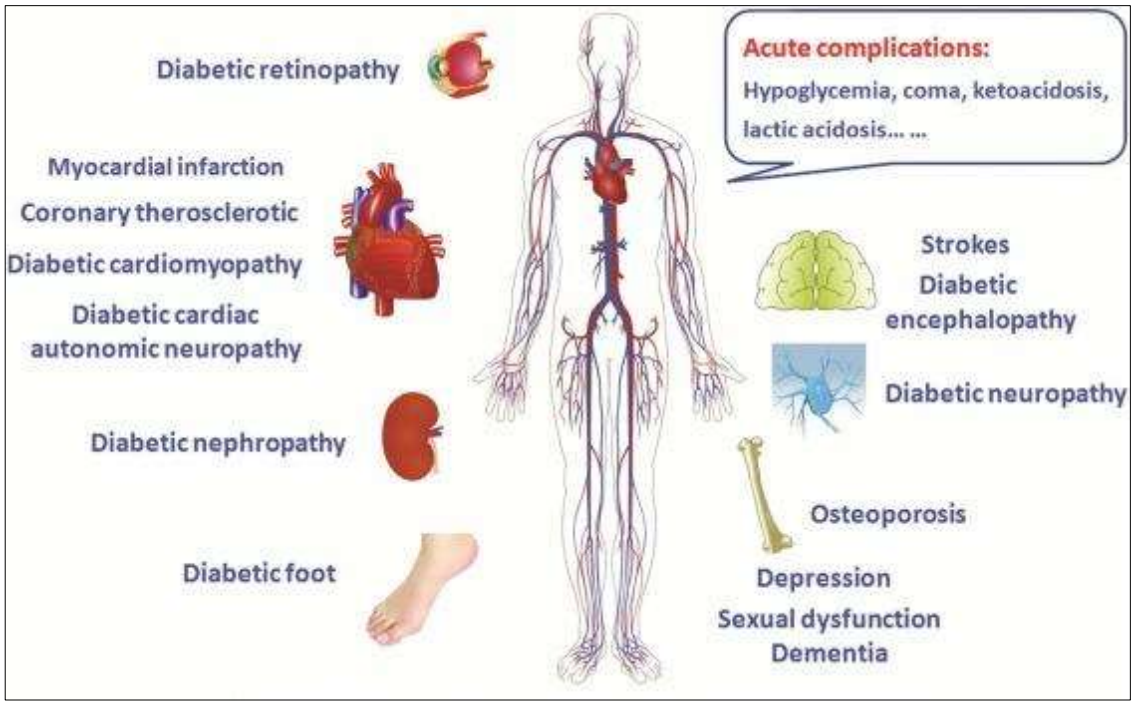
Yapılan bir başka büyük ölçekli çalışmada (Ambrosius *et al*. 2010), Tip – 2 Diyabet gelişiminin erken dönemlerinde sürdürülen yoğun glisemik kontrolün nefropati gibi mikrovasküler sonuçların yanı sıra tüm komplikasyon oranlarını azalttığı gösterilmektedir. Yoğun ve standart bakıma tabi tutulan hastalarda glisemik farklılıklar ortadan kalktıktan sonra bile temel faydalar korunmaktadır. Bu etki, metabolik hafıza ya da glisemik miras olarak tanımlanmaktadır (Ambrosius *et al*. 2010). Hastaların yaklaşık beş yıl boyunca sıkı bir takip ile gözlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması, uzun

vadede böbrek hastalığını azaltmakta, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölüm riskini de düşürmektedir (Wong *et al.* 2016).

Tip – 2 Diyabetin en önemli etkeni obezitedir. Bu bağlamda temel olarak obezitenin kontrol altına alınmasına değinmek yerinde olacaktır. Öyle ki obezitenin kontrol altında tutulması ile Tip – 2 Diyabet ve komplikasyonları da önlenebilmektedir (Colagiuri S. 2011).

Tip – 2 Diyabet hastalarının yaklaşık %60'ının vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2'den yüksek olduğu bilinmektedir. Bir başka ifade ile Tip – 2 Diyabet hastalarının büyük çoğunluğu obezdir. Hastaların hemen hepsinde insülin direncinin varlığından söz etmek mümkündür (Bray *et al*. 2016). Farmakoterapi yani ilaç tedavisi, çok düşük kalorili diyetler ve bariatrik cerrahi gibi önlemler söz konusu olabilse de obezite için temel önemli olan yaklaşım yaşam tarzı değişikliğidir. Obez olan Tip – 2 Diyabet hastalarında obezitenin kontrolü için, Metformin, Orlistat ve GLP-1 analog liraglutid gibi farmakolojik uygulamalar tercih edilebilmektedir (Bray *et al*. 2016, Davies *et al*. 2015, Wadden *et al*. 2013).

Vücut kitle indeksi 35 kg/m^2'den yüksek olan aşırı ve morbid obez hastalarda, günlük 800 kcal'in altında kalori içeren düşük kalorili diyetler ve bir seçenek olarak, bariatrik cerrahi uygulamaları, bu hastalarda önemli derecede kilo kaybına ve Tip – 2 Diyabet Remisyonuna yol açabilmektedir (Steven *et al*. 2016, Gaetano *et al*. 2012). Glikoz düzeyinin kontrol altına alınmasını sağlayan tedavileri bırakan ve bunun yerine sekiz hafta boyunca çok düşük kalorili diyet uygulayan Tip – 2 Diyabetli obez hastaların büyük çoğunluğunun olumlu sonuçlara eriştiği bilinmektedir (Gaetano *et al*. 2012).



Şekil 2.5 Tip – 2 Diyabet hastalığının komplikasyonları (Xu L. *et al.* 2018)

2.5. Tedavi

Tip – 2 Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde en etkili yöntem yaşam tarzındaki değişikliklerdir. Bununla birlikte, küresel bir olgu haline gelen Tip – 2 Diyabete yönelik ilaç tedavileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Tip – 2 Diyabetin ilaç tedavisinde en çok tercih edilen kimyasal, metformindir. Metformin, bilhassa kontrendike olmayan hallerde, örneğin böbrek yetmezliği olan Tip – 2 Diyabet hastalarında ilk tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Metformin, hepatik glikoz çıkışını azaltmakta, periferik doku duyarlılığını artırmakta ve GLP – 1 sekresyonunu uyarmaktadır (DeFronzo *et al*. 2016). Bununla birlikte, metformin, HbA1C konsantrasyonunu yaklaşık %2 oranında düşürmektedir. Hipoglisemiye neden olmayan metformin, kan basıncı ve lipid profili üzerinde orta düzeyde yararlı etkiye sahiptir (Pernicova and Korbonits 2014). Metforminin yan etkileri oldukça azdır (Salpeter *et al*. 2010). Metformin kullanımı Tip – 2 Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini de azaltmaktadır (Inzucchi *et al*. 2014, Hemmingsen *et*

al. 2014). Metformin, günümüzde etkisi geniş çaplı kabul edilmiş olan bir farmakolojik unsur olarak kabul görmekte ve Tip – 2 Diyabet tedavi süreçlerine entegre edilmektedir ((Davidson M. B. 2010, Inzucchi *et al*. 2012).

Gliklazid ve glimepirid gibi sülfonilüreler, insülin salgılanmasını uyarmak için hücreler üzerinde etki gösterir ve yerleşik etkinlik ve düşük maliyetin bir sonucu olarak, genellikle ikili tedavi için ilk tercih olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçlar hipoglisemi (metformine kıyasla altı kata kadar artan risk) (Dicembrini *et al*. 2014) ve kilo alımı ile ilişkilidir ve olumsuz kardiyovasküler hastalık sonuçları ile ilişkili olduğuna dair ile ilgili endişeler devam etmektedir (Abdelmoneim *et al*. 2015). Monoterapi olarak, bu ilaçlar metformin ve tiazolidindionlara kıyasla kalıcı kontrol sağlamamaktadır (Kahn *et al*. 2011). İkinci basamak tedavi olarak tercihleri, DPP-IV inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri olarak değerlendirilebilmektedir. Metformine eklendiğinde ana oral glukoz düşürücü tedavilerin (SGLT-2 inhibitörleri hariç) karşılaştırmalı etkililikleri üzerine gerçekleştirilen çalışmanın (Buse *et al*. 2013) sonuçları, en etkili ve güvenli ilaç kombinasyonunun bu olduğunu doğrulamaktadır.

Meglitinidler (repaglinide, nateglinide) sülfonilürelere benzer bir etki mekanizmasına sahiptir, (Fuhlendorff *et al*. 1998) ancak daha az etkilidir (Miwa *vd.* 2004) ve daha kısa bir etki süresine sahiptir, daha düşük bir hipoglisemik risk ile ilişkilidir ve glikoz düşürücü tedavi olarak kullanılabilmektedir (Black *et al*. 2007).

PPAR γ agonistleri olarak da bilinen tiazolidindionlar (rosiglitazon, pioglitazon) hedef organlarda insülin duyarlılığını iyileştirmektedir. Bu ilaçların kullanımı tartışmalı hale gelmiştir ve sınıfında birinci olan troglitazon, karaciğer toksisitesi nedeniyle kullanımdan geri çekilmiştir (Banner *et al*. 2000). Rosiglitazon, olumsuz kardiyovasküler sonuçlar nedeniyle günümüzde artık nadiren kullanılmaktadır (Dickerson *et al*. 2013). Bu ilaçların HbA1C konsantrasyonunu yaklaşık %1 oranında iyileştirdiği bilinmektedir. Sülfonilüreler veya insülin ile birleştirilmedikçe hipoglisemi ile ilişkili değildirler ve esas olarak sıvı tutulmasından dolayı 6 kg'a kadar kilo artışına neden olabilmektedirler. Pioglitazon, kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde dozu

değiştirilmeden kullanılabilir, ancak kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Ryden *et al*. 2013). Pioglitazon ile tedavi, kemik kırıkları (Furberg *et al*. 2009) ve prostat ve pankreas kanseri için artan güvenlik sinyalleri ile ilişkilidir, ancak pioglitazon ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiye dair kanıtlar kesin değildir (Habel *et al*. 2015, Tuccori *et al*. 2016).

İnkretin tedavisi, feri altına enjekte edilebilir GLP – 1 reseptör agonistlerini ve oral DPP-IV inhibitörlerini içermektedir. GLP – 1 agonistleri, artmış insülin sekresyonu, azalmış glukagon sekresyonu, azalmış hepatik glikoz çıkışı, gecikmiş mide boşalması ve artan tokluk gibi GLP-1 benzeri etkileri tetiklemektedir (Nauck and Meier 2016). GLP – 1 reseptör agonistleri, haftada bir veya günde iki kez verilen uzun ve kısa vadeli olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilen ilaçlardır. Bu ilaç sınıfı, HbA1C konsantrasyonlarında yaklaşık %1 oranında azalma sağlamakta ve hastanın 4 kg'a kadar kilo vermesinde etkili olmaktadır. Hipoglisemi riski, sülfonilüreler veya insülin ile kombine edilmedikçe düşüktür (Garber *et al.* 2009) ve ana yan etki, başlangıçta bulantı ve kusmadır ve kademeli doz titrasyonu ile azaltılır (Garber *et al.* 2009). En etkili GLP-1 reseptör agonistleri, genel olarak, eksenatid ve liraglutid olarak ifade edilebilmektedir. (Trujillo *et al*. 2015).

Uzun etkili GLP – 1 reseptör agonistlerine yönelik yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, bunların özellikle HbA1C ve açlık plazma glikoz konsantrasyonlarını düşürmede etkili olmalarına rağmen, birtakım yan etkileri olduğu belirtilmektedir (Davies *et al*. 2016). GLP – 1 reseptör agonistleri, kronik pankreatit veya pankreas kanseri öyküsü olan hastalarda kontrendikedir, ancak pankreas kanseri için sinyal artımı söz konusu değildir (Butler *et al*. 2013). İnsülin degludec ve liraglutid veya insülin glargin ve licisenatide gibi sabit GLP – 1 reseptör agonistlerinin uzun etkili insülin ile sabit kombinasyonları, tek başına insülin ile karşılaştırıldığında, daha az hipoglisemi ve kilo artışı ile düşük insülin dozları arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (Eng *et al*. 2014). Bazal insülin ve GLP-1 reseptör agonist kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalardan (Heine *et al*. 2005) elde edilen bulgular, muhtemelen GLP - 1 reseptör agonistlerinin yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını azaltması nedeniyle ilaçların bazal

ve bolus insülin rejimleri kadar etkili olduğunu göstermektedir. DPP-IV inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, vildagliptin, alogliptin) fizyolojik GLP - 1'in etkilerini güçlendirmektedir (Nauck *et al*. 2016). Günde bir veya iki kez ağızdan alınan DPP-IV inhibitörleri, HbA1C konsantrasyonunu % 0 - 7'ye kadar artırır, ağırlık açısından nötrdür ve sülfonilüreler veya insülin ile birleştirilmedikçe hipoglisemiye neden olmaz. DPP-IV inhibitörleri, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltma (örn. Sitagliptin) veya doz azaltma olmadan (linagliptin) iyi tolere edilir ve güvenlidir. SGLT-2 inhibitörleri (dapaglifl ozin, canagliflozin, empaglifl ozin) piyasaya sunulan en son glikoz düşürücü ajanlardır. Bu ilaçlar renal proksimal tübülde SGLT-2'yi inhibe ederek üriner glukoz atılımını artırmaktadır (Wilding 2014). Dapagliflozin ve kanagliflozin çalışmalarının bir meta analizinden (Vasilakou *et al*. 2013) elde edilen bulgular, HbA1C konsantrasyonlarında yaklaşık % 0.7'lik azalmalarla etkinliği doğrulamaktadır. Bu ilaçlar, sülfonilüreler veya insülin ile birleştirilmedikçe hipoglisemiye neden olmamaktadır. Temel yan etki, her ikisi de kadınlarda daha sık görülen idrar veya genital sistem enfeksiyonudur (Tahrani *et al*. 2013). SGLT-2 inhibitörleri öglisemik ketoasidoz ile ilişkilidir ve akut hastalık dönemlerinde ve hastanede tedavi sırasında kesilmelidirler (Peters *et al*. 2015). İnsülin tedavisi, HbA1C konsantrasyonunda % 1,5 - 2 azalma ile genel glisemik kontrol açısından en etkili tedavidir. Bununla birlikte, insülin tedavisi, özellikle yaşlılarda artmış hipoglisemi riski ve 4 kg ortalama kilo artışı ile ilişkilidir (Barnett 2013). İdeal olarak, insülin titrasyonunu optimize etmek ve glisemik hedeflere hızla ulaşmak için tedavi algoritmaları kullanılmalıdır. İnsülin tedavisine uyumsuzluk, hipoglisemi veya kilo alma gelişme riski ve korkusu, kendi kendine enjeksiyon yapmanın pratik zorlukları ve bunu yapmaya isteksizlik (psikolojik insülin direnci) ve yaşam tarzı kısıtlamaları gibi faktörlerle ilişkilidir (Davies *et al*. 2013). Yapılan bir çalışmadan elde edilen bulgular (Holman *et al*. 2009), en büyük etkinlik ve güvenliğin, oral ve diğer subkutan tedavilere bazal insülin eklendiğinde elde edildiğini, ancak günde üç kez prandiyal insülinin eşit derecede etkili olmasına karşın daha fazla hipoglisemiye yol açtığını göstermiştir. Erken insülin, kısa vadeli glikoz stabilizasyonu için faydalıdır çünkü β hücre fonksiyonunu potansiyel olarak korur ve glukotoksisiteyi azaltır (Weng *et al*. 2008). Bazal insan ve analog insülinlerin karşılaştırılması ile gerçekleştirilen araştırma çalışmalarında (Horvath *et al*. 2007, Mannucc *et al*. 2008), etkililikte önemli bir fark bulunmamıştır.

Bununla birlikte, gece ve semptomatik hipoglisemi riski, toplam hipoglisemi değil, insülin analogları glargin ve detemir ile azaltılmıştır. Detemir ve glarjin etkinlik veya güvenlilik açısından farklı değildir, ancak detemir kullanımı daha az kilo alımı ve daha yüksek insülin dozu gereksinimi ile ilişkilendirilmiştir (Swinnen *et al*. 2011).

2.6. Tip – 2 Diyabet Tedavisinde Karşılaşılan Zorluklar

Tip – 2 Diyabet tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluk, glikoz düzeyini düşürmeye yönelik tedavilerin optimizasyonunda ortaya çıkan klinik atalet ve tedaviye uyumsuzluk halleridir. Klinik atalet, sağlık uzmanlarının glisemik hedeflere ulaşmak için tedaviyi uygun şekilde başlatma ve sürdürme konusundaki isteksizliğidir ve bilgi eksikliği, hipoglisemi gibi yan etkilerden korkma ve hastanın tedavinin yoğunlaştırılmasını kabul etmemesi algısına dayanmaktadır (Azhar *et al*. 2010, Andersen *et al*. 2013, Andersen *et al*. 2016). Bununla birlikte, klinik atalet, bir hastanın komplikasyon geliştirme riskini artırmaktadır. Ayrıca, sağlık hizmetleri uzmanlarının böyle durumlarla başa çıkması için tedavi amaçlarından sapmadan sürekli bir strateji geliştirmiş olması gerekmektedir. Tedaviye uyumsuzluk, sağlık hizmetleri ekonomilerine önemli bir mali yük getirmekte ve reçeteli ancak tüketilmeyen ilaçlara harcanan milyarlarca dolarlık bir tutar oluşturmaktadır (Esposito K. *et al.* 2004, Erickson 1993). Hastalar, kişisel sorumluluklarını geliştirdiği gösterilen ve anti-hipertansif ve lipid düşürücü tedaviler dahil tüm ilaçlar için vurgulanması gereken yapılandırılmış eğitim ve kendi kendine yönetim programları aracılığıyla tedaviye uyum sağlamak için yardım alabilirler (Davies *et al*. 2008).

Bir başka zorluk, iyatrojenik hipoglisemidir. Bu durum, "hastayı potansiyel zarara maruz bırakan anormal derecede düşük plazma glikozu" olarak tanımlanmaktadır (Seaquist *et al*. 2013). Dolayısıyla bu durum, tedaviyi ve kontrolü sınırlandıran bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır (Cryer 2014). Hipoglisemi riski, diyabet süresi ile artmakta ve bilhassa sülfonilüreler, meglitinidler ve insülin kullanımıyla ortaya çıkmaktadır. Metformin, tiazolidindionlar, DPP-IV inhibitörleri, GLP1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri dahil olmak üzere diğer glikoz düşürücü tedaviler,

yalnızca bu ajanlarla kombine edildiğinde hipoglisemi riskini artırmaktadır (Dicembrini *et al*. 2014). Hipoglisemi asemptomatik, semptomatik ve hafif veya şiddetli olabilmektedir. Şiddetli hipoglisemi, iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla karbonhidrat alımı, glukagon takviyesi ya da diğer destekleyici eylemlerin uygulanması için başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duyulan durum olarak tanımlanabilmektedir. Hipoglisemi görülme sıklığı genellikle Tip – 1 Diyabette, Tip – 2 Diyabete göre daha yoğundur. Tip – 2 Diyabette ciddi bir hipoglisemik atak görüldükten sonraki on iki ay içerisinde mortalite daha yüksektir (Elwen *et al*. 2015). Uygun bir terapötik ajan seçimi ve doğru doz ayarlaması ile hipoglisemi riski en aza indirgenebilmektedir (Elwen *et al*. 2015, Andersen *et al*. 2016). Tekrarlayan hipoglisemi atakları, karşı düzenleyici tepkileri körelterek, hipoglisemiye karşı hastayı duyarsızlaştırmaktadır (Aronson *et al*. 2016). Hipoglisemi indisansının düşürülmesinde, glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi ve hastaya özgü olarak düzenlenmesi, semptomların erken teşhisi ve tanılanması, hastaların eğitilmesi önemli etkenlerdir (IHSG 2015). Şiddetli hipoglisemi hastanın günlük yaşamını ve etkinliklerini de doğrudan doğruya etkilemekte ve hastanın yaşamına yönelik dolaylı riskleri de beraberinde getirmektedir. Örneğin, şiddetli hipogliseminin motorlu araç kazası riskini dört kat artırdığı bildirilmektedir (Redelmeier *et al*. 2009). Bu nedenle Tip – 2 Diyabet hastaları, araç kullanmadan ya da benzer bir etkinlikte bulunmadan önce mutlaka glikoz seviyelerini takip etmelidir (ADA 2014).

Hipoglisemi bilhassa 65 yaş üstü yaşlı bireyleri çok daha olumsuz şekilde etkilemektedir (Sinclair *et al*. 2015). Ayrıca, 80 yaş üstü yaşlı bireylerin toplam hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık %20'sinin nedeninin hipoglisemi olduğu bildirilmektedir (Greco *et al*. 2010). HbA1C değerlerinin % 6.0'dan az % 9.0'dan fazla olduğu hallerde veya Tip – 2 Diyabetle alakalı farklı komplikasyonların görüldüğü işlev bozukluğundan muztarip hastalarda şiddetli hipoglisemi riski çok daha yüksektir (Greco *et al*. 2010). Tip - 2 Diyabetli gençler sıklıkla hiperlipidemi, hipertansiyon, karaciğer yağlanması ve mikroalbüminüri gibi diğer dismetabolik özelliklerin bir kısmı ile kliniğe başvurmakta, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ve mortalite açısından yüksek risk altında değerlendirilmektedir (Zeitler *et al*. 2012) .

Tip – 2 Diyabetin teşhisi ve ayırt edilmesi insülin direnci belirteçlerinin iyi bir şekilde, dikkatlice değerlendirilmesine ve biyokimya testlerinin sonuçlarına dayanmaktadır. Genç hastalar, gebe kadınlar ve dezavantajlı sosyal gruplara mensup hastalar Tip – 2 Diyabet tanısı almalarından itibaren çok faktörlü eğitime ve psikolojik desteğe daha fazla ihtiyaç duymaktadır (Copeland *et al*. 2011). Metformin ve insülin, genç hastaların ve 18 yaş altı hastaların tedavisinde kullanılan tek farmakolojik seçenektir. DPP-IV inhibitörleri gibi görece daha yeni ilaçlar, genç hastalar üzerinde test edilmekteyse de çocuklar üzerinde uygulanmamaktadır (Tamborlane *et al*. 2016).

Sonuç olarak, Tip – 2 Diyabet hastalığına yönelik tanı ve tedavi yöntemleri günden güne gelişmektedir. Erken teşhis ve tanı önemlidir. Tip – 2 Diyabet, hastaların yaşamını tehdit eden makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açmaktadır. Tip – 2 Diyabet, önlenebilir bir hastalıktır. Bireyler bu hastalığa yakalanmamak için obeziteden kaçınmalı, hareketli bir yaşam tarzını benimsemeli ve sağlıklı beslenmelidir.

2.7. Demir Metabolizmasının Homeodinamiği ve Oksidatif Stres

Demir (Fe), biyolojik sistemlerde ağırlıklı olarak Fe^{+2} ve Fe^{+3} şeklinde oksidasyonu durumunda bulunan bir geçiş metalidir ve hücrenin metabolik aktivitelerinin gerçekleştirilmesinde ve sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir. Demirin biyolojik işlevlerinin temeli, Fe^{+2} ve Fe^{+3} türleri arasında kolay ve geridönüşümlü geçiş ve organik ligandlarla koordinasyon kompleksleri oluşturma yeteneğine dayanmaktadır. (Papanikolaou and Pantopoulos 2005).

Demir, proteinler ve enzimlerle heme ve non-heme demir şeklinde birleşebilmektedir. Hemoproteinler, oksijen taşınması (eritroid dokusunda hemoglobin), oksijen depolanması (kas miyoglobin), oksijen metabolizması (katalazlar ve peroksidazlar), hücresel solunum (sitokromlar), nitrik oksit (NO) sentezi (nitrik oksit sentazları / NOS), NO algılama (guanilat siklaz) ve detoksifikasyon reaksiyonları (sitokrom P450) gibi çeşitli hayati biyolojik işlevlerle ilişkilidir (Papanikolaou and Pantopoulos 2005).

Baskın non-heme demir proteinleri, solunum döngüsünde elektron taşınması, transkripsiyonel düzenleme, yapısal stabilizasyon ve kataliz gibi gibi çeşitli işlevlere sahip olan demir sülfür kümeleridir (Papanikolaou and Pantopoulos 2005). Diğer katalitik olarak aktif formlar arasında demir-okso kümeleri (DNA sentezi için ribonükleotid redüktaz) ve mononükleer demir merkezleri (inflamatuar yanıta dahil olan siklooksijenaz ve lipooksigenaz) bulunmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012). Non-heme demir ayrıca, oksijen mevcudiyetine bağlı olarak eritropoez, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve hayatta kalma, glikoliz ve demir metabolizmasında yer alan çeşitli genlerin transkripsiyonunu kontrol eden hipoksi ile indüklenebilir faktör aracılığıyla oksijen algılamada da önemli bir role sahiptir (Bruick 2003).

Kararsız plazma demir havuzu (LIP) adı verilen ve aynı zamanda değiştirilebilir / düzenleyici / kenetlenebilir demir havuzu olarak da bilinen başka bir demir havuzu vardır ve esas olarak hücrenin içinde bulunmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012). LIP, ya Fe^{+2} ya da Fe^{+3} içermektedir, zayıf şelatlı demirden oluşan düşük moleküler ağırlıklı bir havuzdur ve hücresel demirin %3 - %5'ine karşılık gelen küçük bir bölümünü temsil etmektedir (Kruszewski 2003). Kararlı hal dengesinin olduğu ve fosfatlar, sitratlar ve karboksilatlar gibi organik anyonları ile çok işlevli ligandlar gibi düşük moleküler ağırlıklı şelatlara bağlı olduğu değerlendirilmektedir (Pantopoulos *et al*. 2012). LIP, hücresel demir alımı, kullanımı, depolanması ve dışa aktarımı ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, oksidasyonu – redüksiyon reaksiyonları, hücre proliferasyonu ve hücre sinyali yoluyla hücre içi metabolizmada biyolojik olarak aktif, ancak büyük miktarda toksiktir (Kruszewski 2003, Ikuta *et al*. 2008).

Transferrinin bağlanma kapasitesini aşan serum demir seviyeleri, transferrine bağlı olmayan demire (NTBI) katkıda bulunmaktadır (Ikuta *et al*. 2008). Bu NTBI, heme veya ferritine bağlı demire karşılık gelmemektedir ve kronik aşırı demir yükü hastalıklarında (hemokromatoz) ve esas olarak aşırı demir yüküne bağlı olmayan diğer bazı hastalıklarda (alkolik karaciğer hastalığı, akut veya kronik karaciğer yetmezliği, diyabet ve böbrek yetmezliği) görülmektedir (Brissot *et al*. 2012). NTBI, reaktif oksijen türlerini (ROS) indükleme eğilimi nedeniyle potansiyel olarak toksiktir ve hem hücresel hasardan hem de hücre içi hasarından sorumludur (Brissot *et al*. 2012).

2.8. Demirin Vücuttaki Dağılımı

Vücuttaki demir genellikle hemoglobinde ve miyoglobinde bulunmaktadır. Vücuttaki toplam demir içeriği yaklaşık 3 – 5 gram aralığındadır. Bunun 2 gramdan fazlası hemoglobinde, yaklaşık 300 mg kadarı da miyoglobinde bulunmaktadır. Dalak, karaciğer ve kemik iliğinin makrofajları yaklaşık 600 mg civarında demir içermektedir. Fazlalık olan demir ise karaciğer parankiminde yaklaşık 1000 mg civarında ferritin formunda depolanmaktadır. Diğer demir içeren proteinler ve enzimler ise toplamda yaklaşık 8 mg civarında demir içermektedir (Pantopoulos *et al*. 2012).

Demir, esasen tek yönlü bir elementtir. Sağlıklı bireyler, ciltte ve bağırsakta hücre kirliliği nedeniyle spesifik olmayan demir kayıplarını ve adet gören kadınlar adet nedeniyle kaybettikleri demiri geri kazanmak için gıdalardan yaklaşık olarak 1 – 2 mg civarında demir almaktadır (Papanikolaou and Pantopoulos 2005). Eritopoez, günde yaklaşık 30 mg demirin varlığını gerektirmektedir ve bu demir, retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından demirin geri dönüştürülmesiyle elde edilmektedir (Papanikolaou and Pantopoulos 2005). Bu nedenle, transferrine bağlı demir havuzu hayli dinamiktir ve eritropoez için demir sağlamak üzere günde 10'dan fazla defa geri dönüşüm gerçekleştirmektedir (Papanikolaou and Pantopoulos 2005).

Demir eksikliği, dünya çapında özellikle kadınlar ve çocuklar arasında en yaygın beslenme eksikliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu eksiklik, kötü gebelik riskini artırmakta ve küçük çocuklarda bilişsel gelişimin bozulmasına neden olmaktadır (Walter *et al*. 2002). Tersine aşırı demir yükü yani hemokromatoz veya başka bir ifade ile aşırı demir birikimi ise, demir sekresyonu için mekanizmaların işlevsel olmaması, diyetteki demirin emilmesi veya çoklu kan transfüzyonu nedeniyle söz konusu olabilmektedir. Aşırı demir yüklenmesi kalıtsal hemokromatozis veya kronik kan transfüzyonu ve etkisiz eritropoz nedeniyle sekonder olarak görülebilmektedir (Galaris *et al*. 2008).

2.9. Demir Homeostazı

Redoks çiftinde, Fe^{+2} / Fe^{+3}, fizyolojik pH'ta, Fe^{+3} nispeten çözünmez ve daha az aktif tür iken, Fe^{+2} özellikle aerobik koşullar altında daha çözünür ve potansiyel olarak toksik formdur (Pantopoulos *et al*. 2012). İnsan vücudunda, demiri fizyolojik işlevler için uygun hale getirmek için mekanizmalar mevcuttur, ancak aynı zamanda demiri zararlı etkilerinden kaçınmak için muhafaza eder ve kullanır. Demir homeostazı, iki farklı düzenleme seviyesinde kontrol edilir: demir alımı ve transferrin reseptörü ve ferritin gibi demir bağlayıcı proteinlerin sentezi ve divalent metal taşıyıcı 1 (DMT1) ve 5-amino levulinat sentaz gibi demir homeostazında rol oynayan diğer proteinler (Hinzmann, 2003). Diyet demiri hem heme olmayan demir hem de non-heme demirden oluşur ve emilen miktar vücuttan atılan miktara bağlıdır; bu nedenle duodenumda emilen demir miktarının düzenlenmesiyle bir denge sağlanmaktadır (Wang 2011). Diyet demirinin emilmesi, duodenual sitokrom b gibi ferrik redüktazlar ve / veya bağırsak lümeninde askorbik asit gibi indirgeyici maddeler tarafından Fe^{+3} ün Fe^{+2}' ye indirgenmesini içermektedir. Fe^{+2} daha sonra DMT1 tarafından enterositlerin apikal membranı boyunca taşınmaktadır (Wang 2011). Diyet hem demirinin enterosit içine taşınmasının mekanizması henüz net değildir ve reseptöre bağlı olabileceği değerlendirilmektedir (Pantopoulos *et al*. 2012). Enterosit içindeki hem demir, endozom veya lizozomda Fe^{+2} salınımı için hem oksijenaz-1 (HO-1) tarafından bozuluma uğramaktadır. Bu şekilde enterositte elde edilen Fe^{+2} ya plazmaya aktarılmakta ya da ferritine dahil edildikten sonra hücre içinde depolanmaktadır. Enterositin bazolateral membranından Fe^{+2} aktarımı, hefaestin (enterositlerin bazolateral membranından) veya plazma seruloplazmin tarafından Fe^{+2}'nin Fe^{+3}'e yeniden oksidasyonu ile birlikte transmembran taşıyıcı olan ferroportin yardımıyla gerçekleşmektedir (Pantopoulos *et al*. 2012). Splenik retiküloendotelyal makrofajlar, yaşlanmış eritrositlerden elde edilen demiri geri dönüştürmektedir (Wang 2011). Makrofajlar içinde, hemoproteinlerin heme demirleri, Fe^{+2} 'yi ferroportin ile dolaşıma salmak için HO^{-1} tarafından parçalanmaktadır. Plazma seruloplazmin, Fe^{+2}'yi Fe^{+3}'e yeniden okside etmekte ve Fe^{+3} daha sonra apotransferrine aktarılmaktadır (Wang 2011). Demirin dışarı taşınımı, karaciğer tarafından üretilen demir düzenleyici bir hormon olan hepsidin tarafından düzenlenmektedir (Pantopoulos *et al*. 2012). Hepsidin, ferroportini bağlamakta ve

bozulmasına neden olmaktadır. Böylece demirin dolaşıma salınması azalmaktadır. Bununla birlikte, demir eksikliğinde karaciğer tarafından hepsidin salınımı azalırken, aşırı demir yükünde hepsidin salınımı uyarılmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012). Hepsidin, retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından hem intestinal demir emilimini hem de demir salınımını inhibe eden negatif bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Ikuta *et al*. 2008) .

Enterositlerden ve makrofajlardan dışa aktarılan demir, demiri inert Fe^{+3} durumunda tutan ve dokulara demir sağlayan transferrin (Tf) oluşturmak için apotransferrin tarafından temizlenmektedir. Bu küçük fakat oldukça dinamik Tf havuzu, eritropoezi sürdürmektedir (Wang 2011). Tf, esas olarak karaciğer tarafından ve ayrıca lenf düğümleri, timus, dalak, tükürük bezi, kemik iliği ve testisler tarafından üretilen bir glikoproteindir (Pantopoulos *et al*. 2012). Tf, iki Fe^{+3} iyonunu bağlayabilmektedir ve demirin bağlanması veya salınması, proteindeki pH'a bağlı bir yapısal değişiklik ile gerçekleştirilmektedir (Pantopoulos *vd.* 2012). Fe^{+3} ve Tf arasındaki etkileşim, plazmanın fizyolojik pH'ında çok güçlüdür, ancak 5'ten küçük pH değerinde, bağlanma esasen çok zayıftır (Pantopoulos *et al*. 2012).

Tf'nin Fe^{+3} için iki yüksek afiniteli bağlanma bölgesi olmasına rağmen, fizyolojik koşullar altında Fe^{+3} ile sadece kısmen yaklaşık %30 oranında doymuştur. Böylece Tf, plazmada aşırı demir yüklenmesi koşulları altında daha fazla demir alımı için bir rezervuar sağlamakta ve NTBI oluşumunu önlemektedir (Pantopoulos *et al*. 2012). Bu serbest NTBI'nın, plazmada mevcut olması halinde, DMT1 ve Zrt-IRt benzeri protein 14 (ZIP 14) gibi taşıyıcı moleküller yardımıyla esasen karaciğer, endokrin pankreas ve kalp tarafından alınmaktadır (Aydemir *et al*. 2006). Artan NTBI seviyeleri, hem hücre yüzeyinde hem de hücre içinde oksidatif hasarı artırabilmektedir (Brissot *et al*. 2012). HH ve diğer aşırı demir yükü oluşumu ve mevcudiyeti gibi durumlarda, Tf tamamen doymuştur ve fazla demir plazmaya dağılmaktadır (Brissot *et al*. 2012).

Memeli hücrelerinde, Tf'den demir alımı, çoğunlukla hücrelere giriş kazanan Tf-TfR1 kompleksini oluşturan transferrin reseptörü 1'e (TfR1) bağlanarak gerçekleşir. TfR1, her

biri bir Tf molekülüne bağlanabilen bir transmembran glikoprotein homodimeridir. Reseptör, monoferrik Tf veya apotransferrin ile karşılaştırıldığında tercihen iki Fe^{3+} iyonu içeren Tf'ye bağlanmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012).Tf-TfR1 kompleksi, klatrin kaplı çukurlar yoluyla enerjiye bağımlı bir endositoz ile alınmaktadır (Wang *vd.* 2006). TfR1-Tf kompleksinden Fe^{+3} salımından sonra, transferin reseptör kompleksi, Tf'nin TfR1'den ayrıldığı hücre yüzeyine geri dönmektedir. Ferriredüktaz, STEAP 3 (prostat-3'ün altı transmembran epitel antijeni), Fe^{3+}'yı Fe^{2+}' ya indirgemekte ve bu daha sonra endozomdan DMT1 tarafından LIP'ye girmek için sitozole aktarılmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012). Bu LIP kullanıma hazırdır ve muhtemelen redoks aktif demirin ters yan etkilerine katkıda bulunmaktadır (Kruszewski 2003). LIP, apoptozun bir aracısı olarak işlev görmektedir. Hücresel demir eksikliği veya deferoksamin gibi kimyasal şelatörlerle veya lipokalin 24p3 gibi biyolojik şelatörlerle muamele apoptoza yol açmaktadır (Devireddy *et al*. 2005).

Mitokondri, hem ve ISC'lerin sentezi için hücresel demirin çoğunu kullanmakta; demir eksikliği veya aşırı yüklenmesi mitokondrinin metabolik ve solunum aktivitelerini bozar ve demir homeostazının sıkı bir şekilde sürdürülmesini gerektirmektedir (Tandara ve Salamunic 2012). Fazla demir, muhtemelen oksidatif strese karşı koruyan mitokondriye özgü bir demir depolama proteini, mitokondriyal ferritin veya mitoferritin içinde depolanmaktadır. Çoğu hücrede mitoferritin ekspresyonu düşüktür; bununla birlikte, mitoferritinin aşırı ekspresyonu, demirin sitozolden taşınması ve mitokondride birikmesi yoluyla hücre içi homeostazı önemli ölçüde etkiler ve onu metabolik kullanım için etkisiz hale getirmektedir (Tandara and Salamunic 2012).

Hem sentezinin ilk ve son adımları mitokondride gerçekleşmektedir. İlk olarak, eritroide özgü ALA sentaz 2 veya eritroid olmayan hücrelerde düzenli ALA sentaz 1 tarafından katalize edilen 5-amino levulinat (ALA) oluşturmak için süksinil CoA ve glisin yoğunlaşması mitokondriyal matrikste meydana gelmektedir. ALA daha sonra sitozole taşınmakta ve ardından protoporfirinojen IX oluşturmak için birkaç reaksiyona girmektedir. Demirin protoporfirine dahil edilmesinin son adımı da mitokondride meydana gelmekte ve heme oluşturmak için mitokondriyal ferroşelataz tarafından katalize edilmektedir (Wang *et al*. 2011).

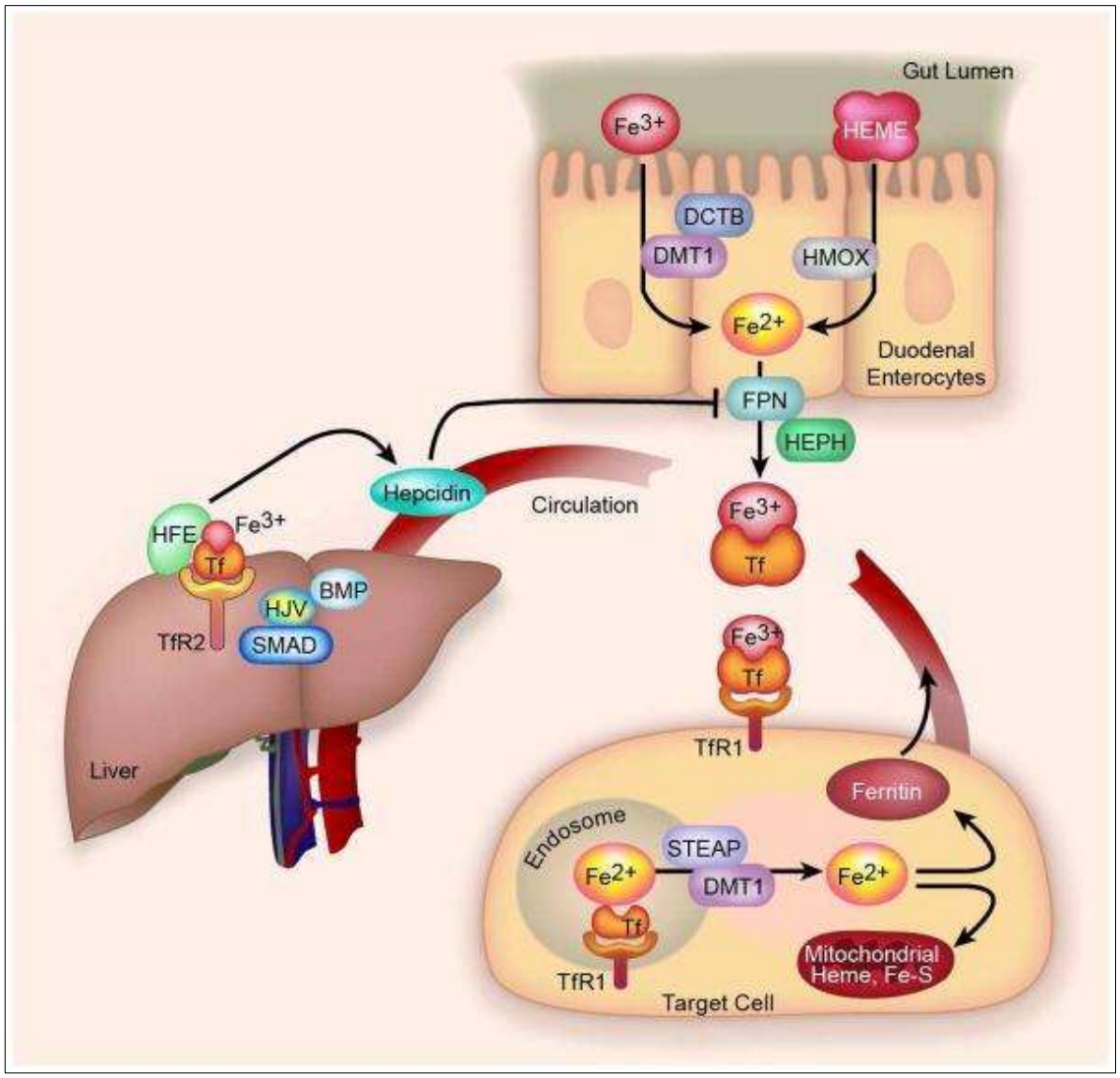
ISC'ler, çok çeşitli hücresel reaksiyonlar için gerekli olan ve oldukça uyarlanabilir enzim kofaktörleridir (Vaubel and Isaya 2013). Mitokondri ve sitozolde dağılmış olsalar da, sentezleri öncelikle mitokondride bulunan demiri kullanan mitokondriyal matrikste gerçekleşmektedir (Vaubel and Isaya 2013). ISC'ler, iskele proteinleri üzerinde birleştirilir ve daha sonra sistein kalıntılarının sülfürü aracılığıyla belirli proteinlere hedeflenir. Memelilerde, iskele proteini "ISC birleştirme proteini U" dur ve demir, frataksin tarafından salınmaktadır (Vaubel and Isaya 2013). Bu nedenle, frataksin / ISC sentezindeki kusurlar, hücresel demir homeostazının düzensizliği ile ilişkilidir, bu da mitokondriyal demir birikimine ve sitozolik demirin tükenmesine yol açabilmekte; oksidatif stresi artırabilmektedir (Vaubel and Isaya 2013).

Hücreler, ferroportin tarafından Fe^{+2} salgılanması veya hematopoietik hücrelerden salgılanan heme dışa aktarıcı FLVCR1 kullanılarak heme salgılanması yoluyla fazla hücre içi demiri ortadan kaldırabilmektedir (Keel *et al*. 2008). Hücreler ayrıca 24 H (Ağır) ve L (Hafif) alt birimlerinden oluşan korunmuş bir protein olan ferritin içindeki sitozoldeki fazla demiri depolamakta ve böylece detoksifiye işlemini gerçekleştirebilmektedir. Ferritin düzeneği, ferrik oksi-hidroksit fosfat formunda 4,500 Fe^{+3} iyonu depolayabilen bir boşluğa sahip, kabuk benzeri bir yapı sağlamaktadır. Bu, demirin Fenton tipi reaksiyonları katalize etmesini önler. Demirin ferritine katılma mekanizması net değildir; bu muhtemelen demir şaperon PCBP1 (poli (RC) - bağlayıcı protein 1) tarafından ortaya çıkarılmaktadır (Wang 2011). Demir, Fe^{+3} halinde ferritine dahil edilir ve bu, L zinciri çekirdeklenme merkezini sağlarken, ferritin H zincirinin ferroksidaz aktivitesini gerektirmektedir. H ve L alt birimlerinin oranı, farklı dokulardan alınan ferritinde farklılık gösterir - kalpte H alt birimleri ve karaciğerde L alt birimleri baskındır (Pantopoulos *et al*. 2012). Demir, lokalize protein açılımı, lizozomlarda degradasyon (Galaris and Pantopoulos 2008) ve C vitamini ve süperoksit anyon (O2 · -) gibi indirgeyici ajanların varlığında (Campenhout *et al*. 2006) ardından ferritinden mobilize edilebilir. Ferritin ayrıca demir tükenmesi veya oksidasyonunu takiben proteazomda bozulmaktadır (Galaris and Pantopoulos 2008).

Karaciğer, demir için en önemli depolama organıdır ve hepatosit tarafından demir alımı hem TfR1 hem de TfR2 tarafından yapılır; TfR1 çoğu hücrede bulunurken, TfR2

yalnızca hepatositlerde ve farklılaşmış eritroblastlarda bulunmaktadır (Pantopoulos *et al*. 2012). Demir, karaciğerde ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Hemosiderin, ferritin ve demir oksit kümelerinin parçalanma ürünlerinden oluşan bir yapıdır (Wang *et al*. 2011).

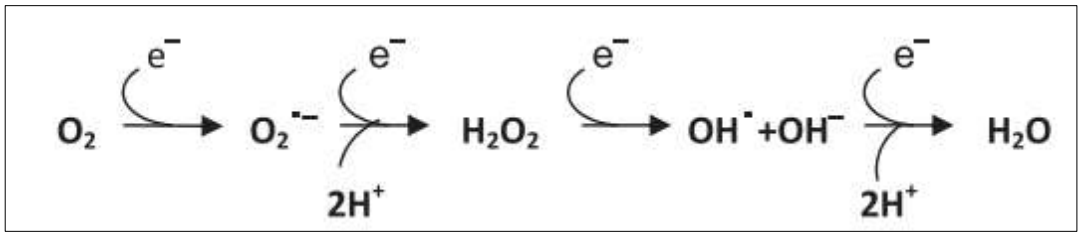
TfR1 ve ferritin ekspresyonu, ilgili mRNA'ların çevrilmemiş bölgelerinde (UTR) demir düzenleyici proteinler-1 (IRP1) ve -2 (IRP2) 'nin demir yanıt elemanlarına (IRE) bağlanmasıyla transkripsiyon sonrası koordineli olarak düzenlenmektedir. TfR1 mRNA, uzun 3′-UTR'si içinde birden çok IRE içerirken, H- ve L-ferritini kodlayan mRNA'lar, 5′-UTR'lerinde yalnızca tek bir IRE içermektedir. Demir eksikliği olan bir hücrede, IRP'ler aynı kökenli IRE'lere yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Wang *et al*. 2011). IRE-IRP, TfR1 mRNA'yı stabilize eder ve ferritin mRNA'nın translasyonu için sterik bir blokaj uygulamaktadır. Artan TfR1 seviyeleri, demir eksikliğini gidermek için plazmadan demir alımını uyarmaktadır. Ferritin sentezi engellenerek demir depolamasının azalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, demir fazlalığında IRP'ler inaktive edilerek TfR1 mRNA'nın degradasyonuna ve ferritin mRNA'nın translasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle, IRE-IRP anahtarı, TfR1 kanalı yoluyla daha fazla demir alımını en aza indirmekte ve yeni sentezlenen ferritinde fazla demirin depolanmasını desteklemektedir (Wang *et al*. 2011). Diğer demir taşıma proteinlerini (DMT1 ve ferroportin) kodlayan mRNA'lar, eritroid hem sentezi (ALA sentaz-2) ve mitokondriyal akonitazlar da fonksiyonel IRE'ler içermektedir (Wang *vd.* 2011). Transkripsiyon seviyesinde ferritin gen ekspresyonunun düzenlenmesi için ek mekanizmalar bildirilmiştir. Ferritin gen ekspresyonu, TNF α (Tümör nekroz faktörü α) ve IL-1α (Interleukin -1α) (Wang *et al*. 2011) gibi proinflamatuar sitokinler tarafından değiştirilir ve ferritin geninin promoter bölgesindeki bir yukarı akış antioksidan yanıt elemanı tarafından oksidatif stres ile aktive edilmektedir (Cozzi *et al*. 2004). Bununla birlikte, hücre dışı hidrojen peroksit (H_2O_2), IRE-IRP düzenleyici sistemi aktive ederek ferritin çevirisini inhibe etmektedir (Pantopoulos *et al*., 2012). Böylelikle, ferritin, redoks aktif demiri ayırarak bir antioksidan görevi görmekte ve hücreyi korumaktadır.



Şekil 2.6 Demir kaçağına genel bakış (Neves J. *et al.* 2019)

2.10. Oksidatif Stres

ROS, normal hücresel süreçler sırasında üretilen ve stabil bir hücre içi ortamı sağlamak için vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından söndürülen, oldukça reaktif, kısa ömürlü oksijen türevleridir (Galaris and Pantopoulos 2008).



Şekil 2.7 Oksidatif stres reaksiyonları (Galaris and Pantopoulos 2008)

Süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot -}$), oluşan ilk ROS (Reaksiyon 1) orta derecede reaktiftir; demiri ISC'ler içeren proteinlerden (özellikle 4Fe-4S kümeleri) serbest bırakır ve proteinleri inaktive eder. $O_2^{\cdot -}$ aynı zamanda, nitrat proteinleri ve DNA'yı (Galaris ve Pantopoulos 2008) oluşturan yüksek reaktif peroksinitrit ($ONOO^-$) (Ergul *et al*., 2005) oluşturmak için NO (nitrik oksit) ile reaksiyona girer. $O_2^{\cdot -}$ tüm aerobik hücrelerde bulunan süperoksit dismutazlar (SOD'ler) tarafından bozulur. (Reaksiyon 2) (Galaris and Pantopoulos 2008).

$O_2 \cdot^- + O_2 \cdot^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$ (Reaksiyon - 2)

Oksijenin iki elektron indirgemesinden (Reaksiyon 1) ve $O_2^{\cdot -}$ (Reaksiyon 2) 'nin dismutasyonundan türetilen orta derecede aktif bir ROS olan H_2O_2, katalazlar, glutatyon peroksidazlar (GSH-Px) ve peroksredoksinler etkisiyle sırasıyla H_2O_2, GSH ve tioredoksin kullanılarak, suya indirgenir (Galaris *et al*. 2008). Bu, özellikle demir varlığında oldukça reaktif hidroksil radikalinin (OH) oluşumunu önlemektedir. Dolayısıyla, O_2^- ve H_2O_2 hücre tipi ve hücre bölmesine bağlı olarak hücre içi sabit bir durumda üretilir ve belirli enzimler tarafından sürekli olarak uzaklaştırılırlar (Galaris and Pantopoulos, 2008). Bununla birlikte, bu ROS, sinyal iletimi, hücresel farklılaşma, büyümenin durması, apoptoz, bağışıklık ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi belirli biyokimyasal süreçler için de gereklidir (Roberts and Sindhu 2009). Serbest radikallerin etkisiyle mücadele etmek için vücut antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Bunlar, SOD, katalaz ve GSH-Px gibi serbest radikal süpürücü enzimler ve C vitamini, GSH, ürik asit, E vitamini, β-karoten ve bilirubin gibi enzimatik olmayan

bileşiklerdir (Roberts and Sindhu 2009). Oksidatif stres, net ROS miktarı antioksidan kapasiteyi aştığında ortaya çıkar ki bu aşırı ROS üretimi, azalmış antioksidan seviyeleri veya her ikisinin bir sonucu olarak değerlendirilebilmektedir (Roberts and Sindhu 2009). ROS gibi serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna, hücre hasarına ve nükleik asit değişikliklerine yol açabilen oldukça reaktif türlerdir. Benzer şekilde, peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türleri nitrasyon ile proteinlere zarar verebilir (Roberts and Sindhu 2009). Bu oksidatif ve nitrozatif reaksiyonlar antioksidan savunma sistemleri tarafından dengelenmezse, birçok patolojik durumun gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Roberts and Sindhu 2009, Maeng *et al*. 2009).

2.11. Demir ve Oksidatif Stres

Hücresel ortamda Fe^{+2} (elektron vericisi) ve Fe^{+3} (elektron alıcısı) arasındaki geçiş, çeşitli biyokimyasal reaksiyonlardan ve ayrıca toksisiteden sorumludur. Katalitik miktarda Fe^{+2}, özellikle aerobik koşullar altında OH radikali gibi oldukça reaktif ROS türlerinin yayılmasına neden olabilmektedir (Wang *et al*. 2011).

Demirin toksisitesi esas olarak Fenton ve Haber Weiss kimyasına dayanmaktadır.

$H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3} + OH$ (Fenton Reaksiyonu) $+OH^-$ (Reaksiyon - 3)

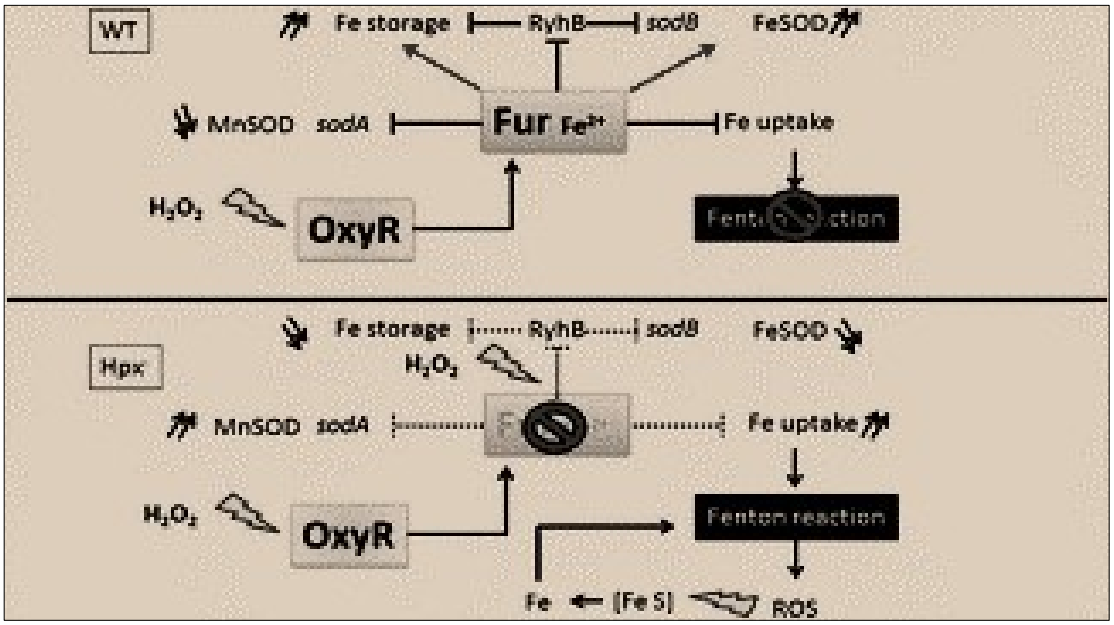
$O_2 + Fe^{+3\,-} \rightarrow O_2 + Fe^{+2}$ (Reaksiyon - 4)

$O_2 + H_2O_2^- \rightarrow OH + OH^- + O_2$ (Weiss Haber Reaksiyonu) (Reaksiyon - 5)

Hücresel reaksiyonlar normal metabolizma sırasında ROS üretmektedir. Örneğin, mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve NADPH oksidaz O_2^- oluşturmaktadır, ksantin oksidaz ve diğer oksidazlar H_2O_2 açığa çıkarmaktadır, $O_2 \cdot$'nin SOD'ler tarafından bozulması da açığa çıkarmaktadır. Hem O_2 hem de H_2O_2, daha güçlü hidroksil radikali $(OH)^{\cdot}$ (Papanikolau and Pantopoulos 2005) üretmek için Fenton / Haber Weiss reaksiyonlarına katılır. Bununla birlikte, OH, üretimine yakın biyomoleküllerle etkileşime girerken, $O_2 \cdot -$ ve H_2O_2 oluşum bölgelerinden uzağa yayılmaktadır.

Dolayısıyla, katalitik demirin mevcudiyet sahası aynı zamanda OH oluşumunu da kontrol etmektedir (Galaris *et al*. 2008).

Redoks aktif demir ayrıca peroksil (ROO), alkoksil (RO), tiyil (RS) veya tiyil-peroksil ($RSOO^{\cdot}$) radikalleri gibi organik reaktif türlerin oluşumunu da katalize etmektedir. (Papanikolau and Pantopoulos 2005). Hem demiri (hem serbest hem de hemoprotein olarak) serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek oksoferil ara ürünleriyle sonuçlanan bir tepkime açığa çıkarmaktadır (Papanikolau and Pantopoulos, 2005). Ek olarak, Fe^{+2} iyonu bir reaktan olarak işlev görmekte ve oksijenle doğrudan etkileşerek ferril (Fe^{+2} -O) veya perferril (Fe^{+2} -O2) demir ara maddelerine yol açan serbest radikaller oluşturmaktadır (Papanikolau and Pantopoulos 2005). Bu nedenle, aşırı miktarda redoks aktif demir oksidatif stresi şiddetlendirebilir ve kalıtsal ve sekonder aşırı demir yükü bozukluklarında gözlendiği gibi doku hasarını hızlandırabilir (Papanikolau and Pantopoulos 2005).



Şekil 2.8 Demir ve oksidatif stres (Cornelis P. *et al.* 2011)

2.12. Demir Eksikliği

Demir eksikliği, küresel boyutta ve yaygın görülen bir beslenme bozukluğudur (Cai *et al*. 2009). Demirin kaybına, vücutta azalmasına, inflamasyona veya kronik hastalık gibi faktörlere bağlı olabilmektedir (Cai *et al*. 2009). Tip – 2 Diyabet hastalarında, normalde glisemik kontrolü yansıtan majör glikolize hemoglobin (HbA1C) anormal derecede yükselmektedir. Demir takviyesi ile HbA1C değerinin azaldığı bilinmektedir (Tarim *et al*. 1999). Demir eksikliği, ayrıca, artmış lipid peroksidasyon seviyeleri ile ilişkilidir (Ganesh *vd.* 2012). Lipid peroksidasyonunun antioksidanlarla tersine çevrilmesi ve böylece HbA1C seviyesinin yükselmesi mümkün görünmektedir (Cai *et al*. 2009).

Kan vermenin veya kan bağışının demir eksikliğine neden olarak, insülin duyarlılığı üzerindeki etkisi üzerine çalışmalar mevcuttur (Fernandez-Real *et al*. 2005). Bu çalışmalarda, düzenli aralıklarla kan bağışı yapan kimselerin, insülin duyarlılığının arttığı, insülin salgısının önemli düzeyde arttığı ve demir depolarının azaldığı ortaya konulmuştur (Fernandez-Real *et al*. 2005). Yüksek ferritin düzeylerine sahip Tip – 2 Diyabet hastalarının incelendiği bir çalışmada (Fernandez-Real *et al*. 2002) ise kan veren hastaların HbA1C düzeylerinin azaldığı ve insülin direnci ile insülin salınımında farklılaşmalar görüldüğü bildirilmektedir (Fernandez-Real *et al*. 2002). Bunun aksine, kan bağışı sıklığı ile diyabet riski arasında herhangi bir ilişki bildirilmemektedir (Ascherio *et al*. 2004).

Demir eksikliği, hemoglobin üretimini, eritrosit proliferasyonunu ve ayrıca sitokromlar, miyogloblin, katalaz ve peroksidaz gibi diğer demir içeren proteinlerin sentezini etkilemektedir (Maeng *et al*. 2009, Acharya *et al*. 1991). Demir eksikliği ayrıca, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu etkilemekte ve ATP üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla demir eksikliği durumunda hücrenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü kayba uğramaktadır (Ergul *et al*. 2005). Demir eksikliğinde hem artan serbest radikal oluşumuna hem de antioksidan savunma sistemlerinde bozulmaya bağlı oksidatif stres ortaya çıkmakta, hücresel bağışıklık azalmakta ve miyeloperoksidaz aktivitesinde düşüş görülmektedir (Acharya *et al*. 1991). Bu nedenle, demir eksikliği

doku hipoksisine neden olmakta ve ayrıca demir içeren antioksidan proteinlerinin üretimini etkilemektedir (Acharya *et al*. 1991, Toxqui *et al*. 2010).

2.13. Tip – 2 Diyabet ve Demir

2.13.1. Tip – 2 Diyabet Hastalığında Demirin Rolü

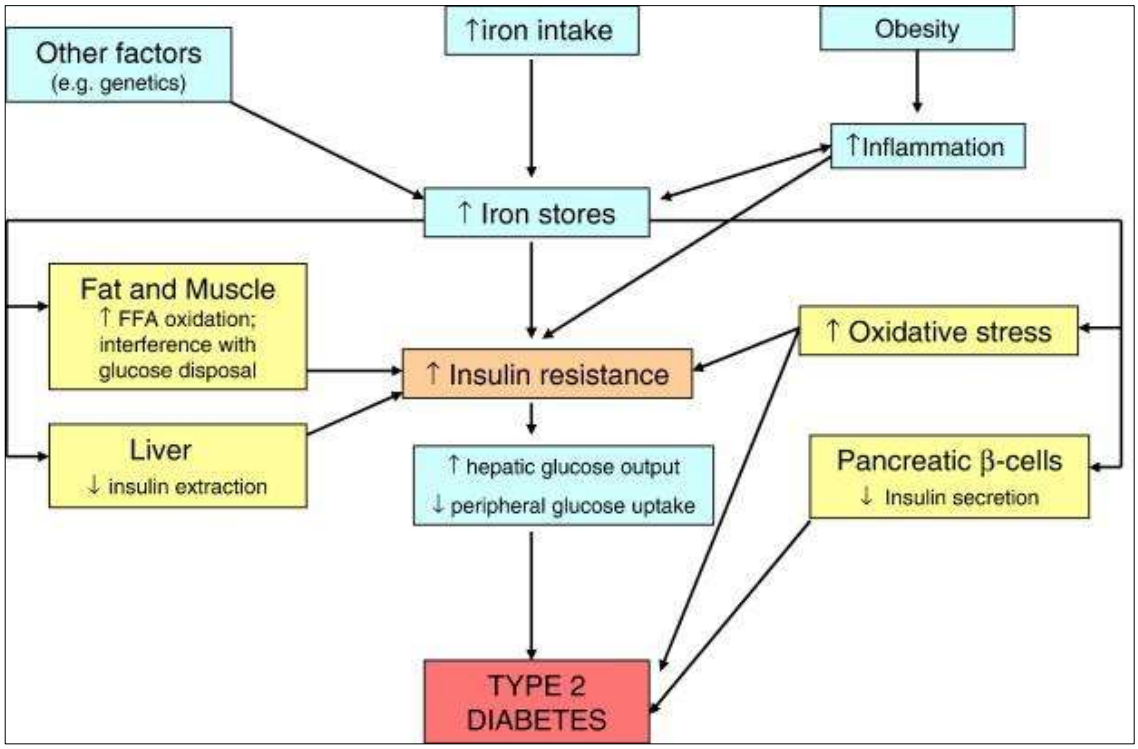
Tip – 2 Diyabet hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek düzeyde serum ferritin tespit edilmektedir. Ancak bu serum ferritin düzeyi, hemokromatoz aralığının altında olmaktadır (Ganesh *et al*. 2012). Bununla birlikte, obezite, metabolik sendrom, polikistik over sendromu gibi yüksek diyabet riskinin söz konusu olduğu durumlarda da serum demir seviyelerindeki değişiklik dikkat çekmektedir (Rajpathak *et al*. 2008). Tip – 2 Diyabet tanısı almış kişilerin çocuklarında da yüksek demir profil değerleri gözlenmektedir. Bu çocuklarda da serum ferritin ve toplam demir düzeyleri yüksek TfR değeri düşüktür. Buna bağlı olarak, oksidatif stres parametreleri de değişkenlik göstermektedir (Blanc *et al*. 2012). Serum ferritin ve bazal insülin seviyeleri arasında bildirilen pozitif korelasyon, diyabetik ebeveynlerin çocuklarının diyabetik öncesi durumunu düşündürmekte ve demir metabolizması ile diyabet arasında nedensel bir ilişkiye işaret etmektedir (Blanc *et al*. 2012). Metabolik sendromu olan ve olmayan denekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, artmış oksidatif stres parametreleri (oksitlenmiş LDL, TBARS, HO) ve demir depolanması (yüksek ferritin, toplam vücut demiri ve düşük TfR) metabolik sendromla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Leiva *et al*. 2013). Artan demir seviyeleri oksidatif strese neden olarak doku hasarına neden olabilir ve diyabet geliştirme riskini artırabilir (Rajpathak *et al*. 2008).

2.13.2. Tip – 2 Diyabet Komplikasyonlarında Demirin Rolü

Hem demir hem de hiperglisemi tarafından oldukça reaktif serbest radikallerin oluşumu, diyabetin ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini şiddetlendirmektedir. Diyabetle ilişkili hiperglisemi, koruyucu mekanizmaların çoğunu hayli olumsuz

etkileyerek, doku ve organların oksidatif strese maruz kalmasına neden olmaktadır (Cai *et al*. 2009). Oksidatif stres, membran lipidlerine, proteinlerine ve nükleik asitlere zarar vererek doku hasarına ve endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve bu da diyabetik komplikasyonların gelişimini daha da teşvik etmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde erişilen önemli kanıtlar, serbest demirin metabolik düzensizlikler için bir tetikleyici rolünü ve diyabet patogenezine ve mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar dahil komplikasyonlarına olan katkısını vurgulamaktadır. Obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi metabolik sendroma katkıda bulunan durumlarda ve Tip – 2 Diyabette, kardiyovasküler hastalıkların bir komplikasyon olarak ortaya çıkmasında demirin bir etkisi olduğu, yüksek serum ferritin seviyeleri ile ilişkilendirilerek ortaya konulmaktadır (Bollheimer *et al*. 2006). Bununla birlikte, bilhassa kadın Tip – 2 Diyabet hastalarında, yüksek demir düzeyleri koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığı ile doğru orantılı bir ilişkiye sahiptir (Abdella *et al*. 2008). Vasküler endotel, oksidatif stres için ana hedeftir - ROS, vasküler endotelyal geçirgenliği artırır ve lökosit yapışmasını destekler; ROS ile inaktivasyonunun sonucu olarak bozulmuş NO etkisi, diyabetiklerde endotele bağlı vazodilatasyonu azaltmaktadır. Anormal NO metabolizması ileri diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (Hadi and Suwaidi 2007). Ek olarak, LDL'nin oksidasyonu aterojenik potansiyeli de artırmaktadır (Satchell and Leake 2012).

Tip – 2 Diyabet hastalarında artan demir düzeyinin diyabetik Nefropati oluşumunda etkili olduğu ortaya konulmuştur (Evans and Evans 1984, Rajapurkar *et al*. 2013). Diyabetik nefropatili insanlarda, hem tübüler lizozomal proksimal demir konsantrasyonunda hem de demir içeren lizozomların sayısında artış gözlenmektedir ve bu demir, diyabetik nefropatinin tübüler hasarı ile ilişkilendirilmektedir (Boadle *et al*. 1994). Bu nedenle demir, oksidatif stresi güçlendirmedeki rolü nedeniyle doku / organ hasarını artırarak diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır.



Şekil 2.9 Tip – 2 Diyabet komplikasyonlarında demirin rolü (Rajpathak S. N. *et al.* 2009)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tip 2 diyabet hastalarında demir profil oksidasyonunun rolünü incelemeyi amaçlayan çalışmamızda deneysel araştırma aşaması Irak'ta Shatra Genel Hastanesi ve Dhi Qar Valilik hastanelerindeki biyomedikal laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Deneysel işlem adımları ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bu çalışmanın deney aşamasında, Tip – 2 Diyabet hastalarının demir profil kategorileri, serum demir düzeyleri, demir bağlama kapasiteleri, transferrin, ferritin, HbA1c, açlık glikoz ve insülin hormon düzeyleri incelenmiştir.

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen deneylere yönelik kontrol ve deney grupları oluşturulmuştur. Deney grubu 100 hastadan, kontrol grubu 50 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Deney ve kontrol gruplarının oluşturulmasında bir dizi kriterler göz önünde bulundurulmuştur.

Deney grubunun seçiminde göz önünde bulundurulan kriterler şunlardır:

- ✓ 18 yaşını doldurmuş olmaları.
- ✓ Tip – 2 Diyabet tanısının en az bir sene önce konması.
- ✓ Uygulanacak tahlilleri etkileyecek, herhangi bir ek hastalığa sahip olmamaları.
- ✓ Kanser, AIDS vb. bağışıklık sistemini baskılayacak hastalığa sahip olmamaları, radyoterapi ya da kemoterapi gibi ağır tedavi görmemeleri.
- ✓ Diyabetin komplikasyonu neticesinde ortaya çıkan hastalıklarının (retinopati, Nefropati vb.) düzey ve şiddetinin belirlenmesi.

- ✓ İnsülin replasman tedavisi, metformin ve dapagliflozin dışında herhangi bir ilaç ya da takviye tedavisi kullanmamaları.

Kontrol grubunun oluşturulmasında göz önünde bulundurulan kriterler şunlardır:

- ✓ 18 yaşını doldurmuş olmaları.
- ✓ Tip – 1 ve Tip – 2 diyabet ile birlikte, insülin direnci, metabolik sendrom, polikistik over sendromu gibi diyabet öncülü hastalıkların ya da diyabetle ilgili hastalıklarının bulunmaması.
- ✓ Herhangi bir ilaç kullanmamaları.
- ✓ Herhangi bir tedavi ya da deneysel tıp çalışmasına dahil olmamaları.

Hem deney hem de kontrol grubundaki hastalara ve katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılmış olup, onam formları okunmuş, okutulmuş ve onaylatılmıştır. Deney grubunun yaş aralığı 18 – 57 alınmıştır. Kontrol grubunun yaş aralığı 18 – 60 alınmıştır. Deney ve kontrol grubu hastalarında sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı söz konusu değildir.

Deney grubunu oluşturan Tip – 2 Diyabet hastalar arasında 1 hastaya çalışmadan 3 ay önce diyabetik Nefropati, 1 hastaya ise çalışmadan 1 ay önce diyabetik Nefropati tanısı konmuştur. Bununla birlikte, 2 hastanın diyabetik Nefropati şüphesi ve buna yönelik tahlil ve değerlendirme süreci devam etmektedir.

3.2. Numunelerin Toplanması

Çalışmamızın deneysel aşamasında yapılacak testlerde kullanılmak üzere her hasta ve katılımcıdan her biri 5 ml'lik üç EDTA ve jel tüpüne toplam 15 ml kan örneği alınmıştır. Örnek toplama üç ayda tamamlanmıştır. Her örnek laboratuvarda yaklaşık 10 dakika içinde uygun şartlarda saklanmıştır. Çalışmamız aşağıdaki biyokimyasal belirteçlere odaklanmaktadır.

- ✓ Demir
- ✓ Demir Bağlama

- ✓ Ferritin
- ✓ HbA1c
- ✓ Açlık glikoz
- ✓ İnsülin Hormon
- ✓ Malondialdehit (MDA).

3.2.1. Demir

Çizelge 3.1 Numune Tipi ve Serum

Örnek Türü	**Serum**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz, Lipidemi
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	12 Dakika
Taşıma Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	45 Dakika
Referans Aralığı	Erkek: 59 – 158 µg/dL Kadın: 37 – 145 µg/dL
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik, FerroZine
Amaç	Ayırıcı tanısı anemilerin, hemokromatoz, demir eksikliği, akut demir toksisitesi tanısı, demir eksikliği, talasemi ve sideroblastik aneminin değerlendirilmesi, verilen yanıtın izlenmesi, anemi tedavisine verilen yanıtın izlenmesi.

Serum demir değeri, tekrarlayan kan nakilleri ve demir tedavisi gibi aşırı demir alımından kaynaklanan hemosideroz; talesemi, pridoksin eksikliği anemisi gibi azalmış

eritrosit yapımı, hemolitik anemiler gibi artmış eritrosit yıkımı, akut karaciğer hasarı, akut demir toksititesi ve idiyopatik hemokromatoz gibi hallerde artış gösterirken; demir eksikliği anemisi, enfeksiyona ya da kronik hastalıklara bağlı anemiler, enfeksiyonon akut ve kronik halleri, kasinom, sonrası, ameliyat sonrası haller, Kuvaşiorkor, nefroz, mensturasyon, kronik kan kaybı, gebelik, yetersiz emilim ve diyetle yetersiz demir alımı gibi hallerde azalış göstermektedir.

3.2.2. Demir Bağlama

Çizelge 3.2 Demir bağlama

Örnek Türü	**Serum**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz, Lipidemi
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	12 Dakika
Taşıma Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	60 Dakika
Referans Aralığı	155 – 300 µg/dL
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik, FerroZine
Amaç	Aneminin ayırıcı tanısı, aşırı demir yüklenmesi muayenesi

Demir bağlama kapasitesinin ölçümünde ek olarak:

- ✓ Bilinen demir konsantrasyonuna sahip serum içeren alkali tampon eklenmiştir
- ✓ Uygun bölgeleri transferrinin doyurulmuştur.
- ✓ Sıkça Ortamda Kalan Demir ölçülmüştür.

- ✓ Total demir miktarından serbest demir eklenen demir bağlama kabiliyetini ortadan kaldırarak doymamış demir bağlama (UIBC) bulunmuştur: TIBC= Serum demiri + UIBC

Demir bağlama kapasitesi; demir eksikliği, akut ve kronik kan kaybı, akut karaciğer hasarı, geç gebelik, östrojen ve oral kontraseptifler, vera kaybı polistemia, gibi durumlarda artış gösterirken, hemokromatoz, Talasemi, siroz, enfeksiyon ve kronik hastalıklara bağlı anemi, nefroz ve hipertiroidizm gibi durumlarda azalmaktadır.

3.2.3. Ferritin

Çizelge 3.3 Örnek tipi ve ferritin serumu

Örnek Türü	**Serum**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz
Sıcaklık	20 - 25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	75 Dakika
Referans Aralığı	Yetişkin Erkek: 22 – 322 ng / mL Yetişkin Kadın: 10 – 291 ng / mL
Çalışma Metodu	MINI VIDAS
Amaç	Rutin CBC, kişinin demir eksikliği anemisi olduğu yönünde Hb ve hematokrit düzeylerinin düşük, eritrositlerin mikrositik ve hipokromik olduğunu gösterdiğinde, klinik bulgular henüz ortaya çıkmamış olsa bile, diğer demir testleri

	ile birlikte ferritin ölçümü istenebilir: -Total demir depolama kapasitesinin belirlenmesi -Demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi Ferritin, kaynaklanan anemilerin, düşük demir depolarından; yetersiz demir kullanımına bağlı olanlardan ayırt edilmesinde değerlidir. -Talasemi, ve demir hemokromatozis yükleme tedavisinin takibi

Serum ferritin düzeyi, yetersiz demir alımı ve yetersiz demir emilimi ile karakterize olan demir eksikliği halinde, ayrıca gebelik halinde ve kronik kan kaybına neden olan hastalıklar halinde azalmaktadır. Buna karşılık, Ferritin, Hemokromatoz veya diğer aşırı demir depolama bozuklukları ve çok sayıda yapılan kan transfüzyonu ile artış göstermektedir. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus vardır; ferritin akut dönemde reaktif olduğu için karaciğer hastalığı (alkolizm, akut hepatit), enfeksiyon, otoimmün hastalık, doku hasarı, kronik böbrek yetmezliği ve bazı kanser türlerinde (akut lösemi, lenfoma, Hodgkin, kolon kanseri) artmaktadır ve rektum, prostat, meme, pankreas ve akciğer) ferritin seviyeleri bu hastalıkları tespit etmek veya izlemek için kullanılmamalıdır.

3.2.4. Transferrin

Transferrin (siderofilin): Fe^{+3}bağlanmasıyla oluşan glikoprotein yapıda (β-globülin) demir taşıyıcı proteindir. Serum proteinlerinin TDBK (TIBC), özellikle transferrinin bağlayabileceği maksimum demir miktarını gösterir. Transferrin düzeyini dolaylı değerlendirmenin bir yoludur. Transferrin doygunluğu (TD),

TD (%) = (Serum demiri/TIBC) x 100 denklemi ile hesaplanmaktadır.

Çizelge 3.4 Örnek tipi ve transferrin terumu

Örnek Türü	**Serum**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz
Sıcaklık	20 - 25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Kırmızı kapaklı tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	75 Dakika
Referans Aralığı	200-360 mg/dL
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik, FerroZine
Amaç	Transferrin, Siderofilin, serum plazmada demirin taşınmasını sağlayan major proteindir. Anemilerin ve demir metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılır. Serum total demir bağlama kapasitesi serum transferrini ile koreledir ancak ilişki lineer değildir.

Demir eksikliği anemisi, gebelik, östrojen kullanımı, iltihap hallerinde serum transferrin düzeyi artış gösterirken, kronik enfeksiyon, hepatoselüler hastalık, kalıtsal atransferinnemi, malignite, nefrotik sendrom ve malnutrisyon hallerinde serum ferrin düzeyinde azalma görülmektedir.

3.2.5. HbA1c

Çizelge 3.5 Örnek tipi ve HbA1c serumu

Örnek Türü	**Tüm kan**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Pıhtı
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Mor kapaklı tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	70 Dakika
Referans Aralığı	% 4.8 - % 5.9
Çalışma Metodu	Türbidimetrik İnhibisyon
Amaç	Tip-2 Diyabet tanısı diyabet hastalarında uyumluluğun izlenmesi, uzun dönem kan glukoz düzeyinin kontrolü ve olası Tip-2

HbA1c, kronik böbrek yetmezliği ve/veya hemoliz halinde ayrıca demir eksikliği anemisi ve splenektomi hallerinde artmakta; kan nakilleri, fazla miktarda C vitamini ve E vitamini alımında, hemoglobinopati halinde azalmaktadır. HbA1c aynı zamanda glikolize hemoglobin veya glukohemoglobin olarak bilinmektedir.

3.2.6. Açlık Glikoz

Çizelge 3.6 Örnek tipi ve açlık glikoz serumu

Örnek Türü	Serum
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz, lipidemi
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	45 Dakika
Referans Aralığı	74 – 106 mg/dL
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik, Enzimatik
Amaç	Diabetes mellitus, hipoglisemi, gestasyonel, diyabet tanısı

Diyabet, stres, miyokard enfarktüsü, enfeksiyon, Cushing sendromu, feokromositoma, akromegali, akut pankreatit, glokom, hemokromatoz, kronik böbrek yetmezliği ve ilaçların etkisi (glukokortikoidler, diüretikler) gibi durumlarda glikoz seviyesi artar. Öte yandan açlık, insülin, hipoglisemik faktörler, eksojen insülin, Addison hastalığı, hipopituitarizm, hipotiroidizm ve yaygın karaciğer hastalığı gibi durumlarda azalır.

3.2.7. İnsülin Hormonu

Çizelge 3.7 Örnek tipi ve insülin hormonu

Örnek Türü	**Serum**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz, lipidemi, ikter
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	90 Dakika
Referans Aralığı	Yetişkinler: 3-25 (2,6–37,6; med: 6,1)µU/mL Çevirme faktörü: µU/mL x6.945= pmol/L; pmol/Lx0.144=µU/mL
Çalışma Metodu	MINI VIDAS
Amaç	•Beta hücre salgılama fonksiyonunun değerlendirilmesi (insülin üretimi) •İnsülin direnci veya hipogliseminin araştırılması • İnsülin teşhisi

İnsülin hormonu, Tip – 2 diyabette oldukça önemli bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsülin hormonu, Tip – 2 Diyabet, insülinoma, Cushing sendrom, akromegali, tirotoksikoz, obezite, metabolik sendrom ve kortikosteroidler, levodopa, oral kontraseptif ve oral hipoglisemik ilaçlar ile artış gösterirken, Tip – 1 Diyabet, hipopütitiarizm ve ayrıca kistik fibrozis ve pankreatit halinde azalmaktadır.

3.2.8. Malondialdehit (MDA)

Çizelge 3.8 Örnek tipi ve malondialdehit (MDA)

Örnek Türü	**Plazma (EDTA)**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık
Numune Miktarı	5 cc
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz, lipidemi, ikter
Sıcaklık	25 ºC
Taşıma Süresi	10 Dakika
Taşıma Kabı	Mor Kapaklı Tüp
Etiketleme	Barkod
Sonuç Süresi	7 Gün
Referans Aralığı	Ölçüme esas değer 0 – 1 nmol / mL
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik
Amaç	Lipid peroksidasyonun tespiti ROS seviyesinin tespiti

MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve ROS seviyesinin tespitinde kullanılmaktadır. Oksidatif stresin göstergesi olarak kullanılan MDA, genellikle tiobarbiturik asit (TBA) reaksiyonu ile ölçülmektedir. Bu reaksiyon sonucunda TBARM oluşmaktadır. MDA'nın TBA ile reaksiyonuna dayalı ölçüm yöntemleri çok farklı çalışmalarda bildirilmektedir (Fong *vd.* 1973, Okhawa *vd.* 1979, Tomotsu *vd.* 1979). MDA ölçümü için analiz koşulları sırasıyla uygun şekilde ayarlanmış ve analiz gerçekleştirilmiştir (MDA 0.78 – 0.88 nmol / mL) (Okhawa *vd.* 1979).

4. BULGULAR

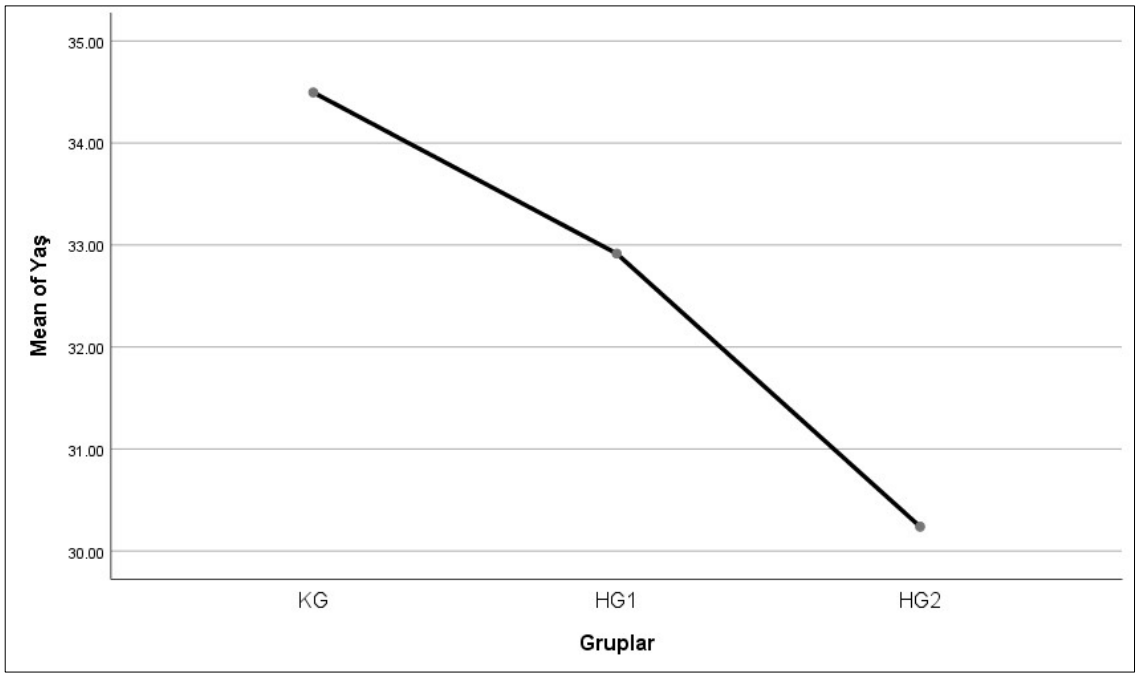
Tip – 2 Diyabet tanısı almış 100 hasta ve sağlıklı 50 katılımcıdan oluşan deney ve kontrol grupları üzerinde aşağıda belirtilen tahliller (Çizelge 4.1) gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen tahlillerde, Tip – 2 Diyabet hastalarının ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı katılımcıların belirlenen biyobelirteçleri başta olmak üzere tam kan sayımları yapılmıştır. Deney ve kontrol grupları için elde edilen veriler aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmektedir. Burada ikili bir ayrıma gidilmiştir. Deney grubu ve kontrol grubu katılımcıları, Tip – 2 Diyabet tanısı alma koşulu ile birbirinden ayrılmaktadır. Demir profiline bakıldığında ise hem deney grubu hem de kontrol grubu kendi içerisinde demir yetersizliği ile ele alınmıştır. Bu bağlamda Deney Grubu HG-1 ve HG-2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. HG-1, Diyabet tanısı alan ve demir yetmezliği olan hastalardır, HG-2, Diyabet tanısı alan ve demir yetmezliği olmayan hastalardır. Kontrol grubu (KG), demir yetmezliği olmayan ve diyabet tanısı almayan tamamen sağlıklı katılımcılarla sınırlandırılmıştır. Bu doğrultuda ilk olarak demir profilleri ve oksidatif stres parametreleri şu şekilde tespit edilmiştir:

Çizelge 4.1 Tip – 2 Diyabetli ve demir eksikliği olan hastalarda demir profili ve oksidatif stres parametreleri

Değişken	KG (n = 50)	HG-1 (n = 50)	HG-2 (n = 50)	Toplam (n = 150)	Sig.
Yaş (Yıl)	34.4 ± 12.3	32.9 ± 10.2	30.2 ± 9.77	32.5 ± 10.9	0.145
Uzunlık (cm)	167.4 ± 9.21	163.1 ± 7.71	164.4 ± 7.18	164.9 ± 8.23	0.023
Ağırlık (kg)	67.8 ± 7.40	66.5 ± 7.13	65.6 ± 6.22	66.7 ± 6.95	0.279
Şeker (mg/dl)	100.7 ± 13.8	193.1 ± 60.1	198.9 ± 81.2	164.3 ± 73.7	0.001
İnsülin (mg/dl)	8.25 ± 1.77	18.4 ± 5.82	13.6 ± 4.37	13.4 ± 5.99	0.017
HbA1c (%)	5.09 ± 0.55	8.39 ± 1.88	8.34 ± 1.81	7.28 ± 2.17	0.002
Homa	5.65 ± 25.8	5.94 ± 2.52	6.77 ± 3.89	6.12 ± 15.1	0.930
S.Demir (µmol/L)	12.9 ± 4.12	5.61 ± 1.81	13.9 ± 4.33	10.8 ± 5.16	0.001
S. Ferritin (µg/L)	91.1 ± 25.9	66.4 ± 36.6	127.1 ± 33.4	94.8 ± 40.6	0.022
TIBC	51.8 ± 15.7	65.9 ± 19.2	53.1 ± 15.3	56.9 ± 17.9	0.001
MDA(nmol/L)	0.78 ± 0.22	4.29 ± 0.78	1.99 ± 0,45	2.35 ± 1.55	0.031

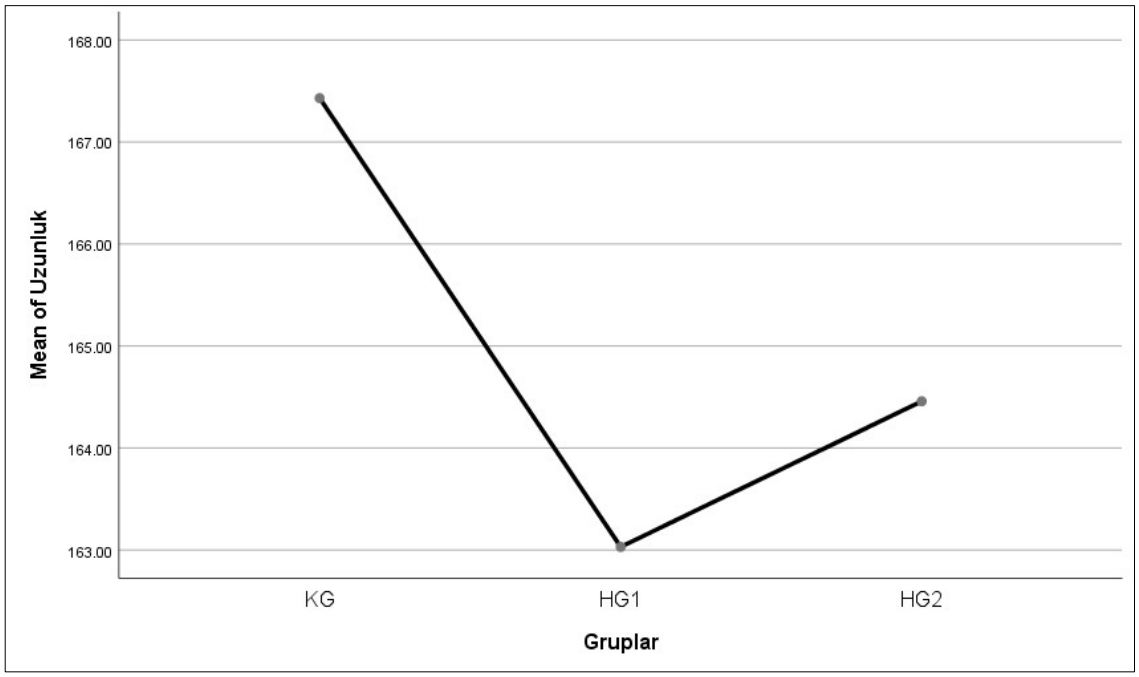
4.1. Yaş, Uzunluk ve Ağırlık sonuçları ile Tip – 2 Diyabet

Çalışmamızda Tip-2 Diyabetli hastaların yaş (yıl) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 34.4 ± 12.3; 32.9 ± 10.2; 30.2 ± 9.77; 32.5 ± 10.9 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında önemli ölçüde farklılık olmadığını göstermiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Ortalama yaş testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda Tip-2 Diyabetli hastaların boy (cm) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 167.4 ± 9.21; 163.1 ± 7.71; 164.4 ± 7.18; 164.9 ± 8.23 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Ortalama uzunluk testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

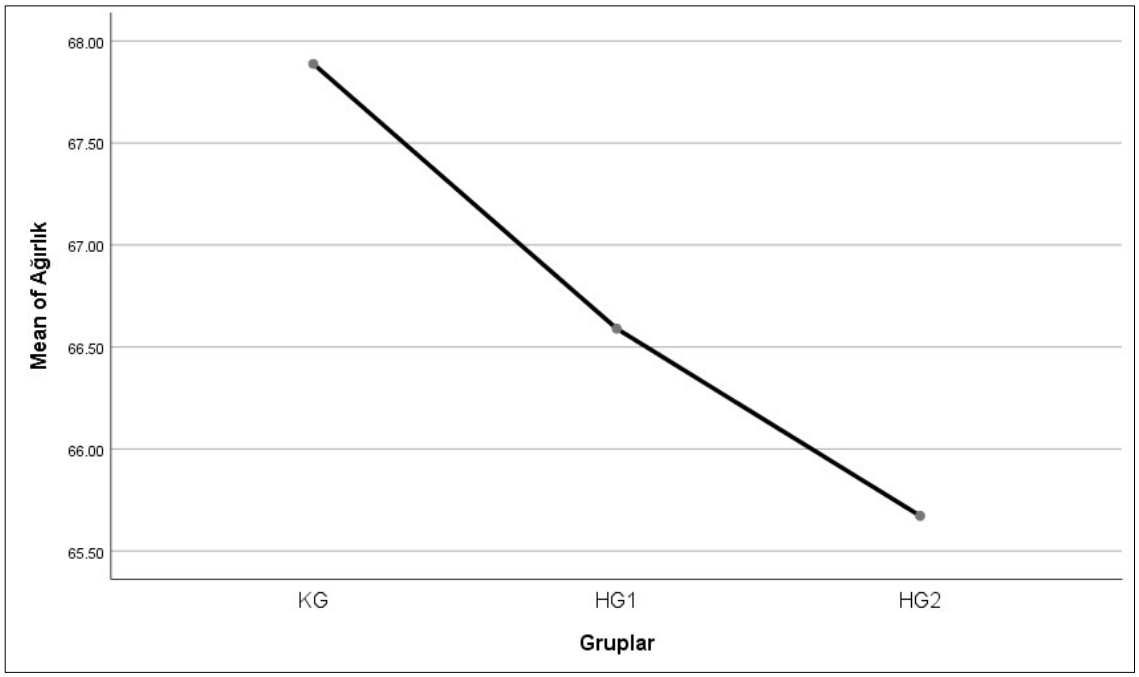
Çalışmamızda Tip-2 Diyabetli hastaların ağırlık (kg) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 67.8 ± 7.40; 66.5 ± 7.13; 65.6 ± 6.22; 66.7 ± 6.95 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.3).

25 yaşında aşırı kilolu, büyük ölçüde 45 yaşında fazla kilolu ve 49 yaşındaki yüksek ortalama vücut kitle indeksi ile ilişkisi sayesinde orta yaşta diyabet riski güçlü bir şekilde öngörülmektedir (Brancati *et al.* 1999) ve bu sonuç çalışmamızla uyumludur.

DM teşhisi konulan bireyler arasında, yüksek vücut kitle indeksi, giderek daha yüksek olumsuz sonuç riski ile ilişkili görülmüştür. Kadınlar için, insülin bağımlılığının tehlike oranı (HR) 25 VKİ ≤ 27.49'da 1.77 ile VKİ ≥ 40'ta 3.57 arasında değişmiştir. Her iki cinsiyette de oküler komplikasyonlar diğer komplikasyon türlerine göre daha yüksek

VKİ düzeylerinde ortaya çıkmıştır (Gray N. *et al.* 2015), bu sonuç çalışmamızla uyumludur.

Bir bütün olarak grup için, vücut ağırlığındaki ortalama artış 0.23 ± 0.2 kg / yıl olarak bulunmuştur. Kullanılan tedavi rejimi kilo değişimi üzerinde bir etkiye sahipti. Oral ajanlarla veya oral ajanlar olmaksızın insülin ile tedavi edilen deneklerde vücut ağırlığı 0.44 ± 0.1 kg / yıl oranında artmıştır. Metformin veya metformin ve bir sülfonilüre ile tedavi edilen deneklerde ortalama ağırlık kaybı, −0.24 ± 0.09 kg / yıl ve sülfonilürelerin tek başına ağırlık kaybı ise 0.42 ± 0.2 kg / yıl olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür Chaudhry Z. *et al.* 2006) ile uyumludur.



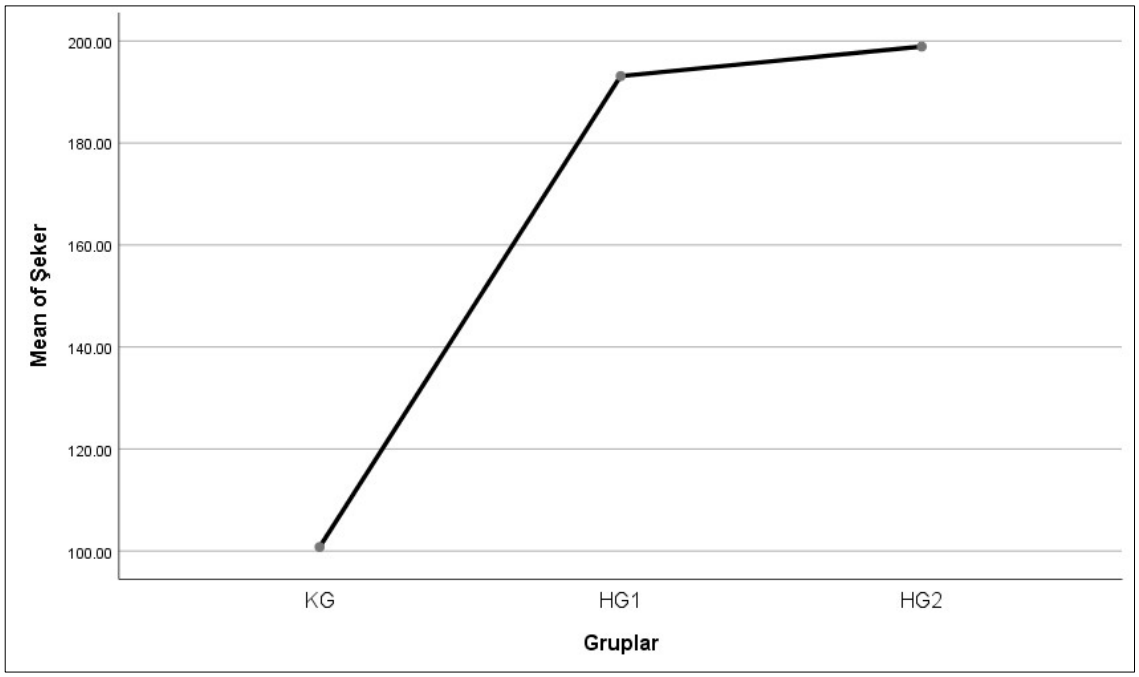
Şekil 4.3 Ortalama ağırlık testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

4.2. Şeker ve İnsülin sonuçları ile Tip – 2 Diyabet

Çalışmamızda Tip-2 diyabetli hastaların şeker (mg / dl) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 100.7 ± 13.8; 193.1 ± 60.1;

198.9 ± 81.2; 164.3 ± 73.7 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre hasta grupları ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunmuştur. (Şekil 4.4).

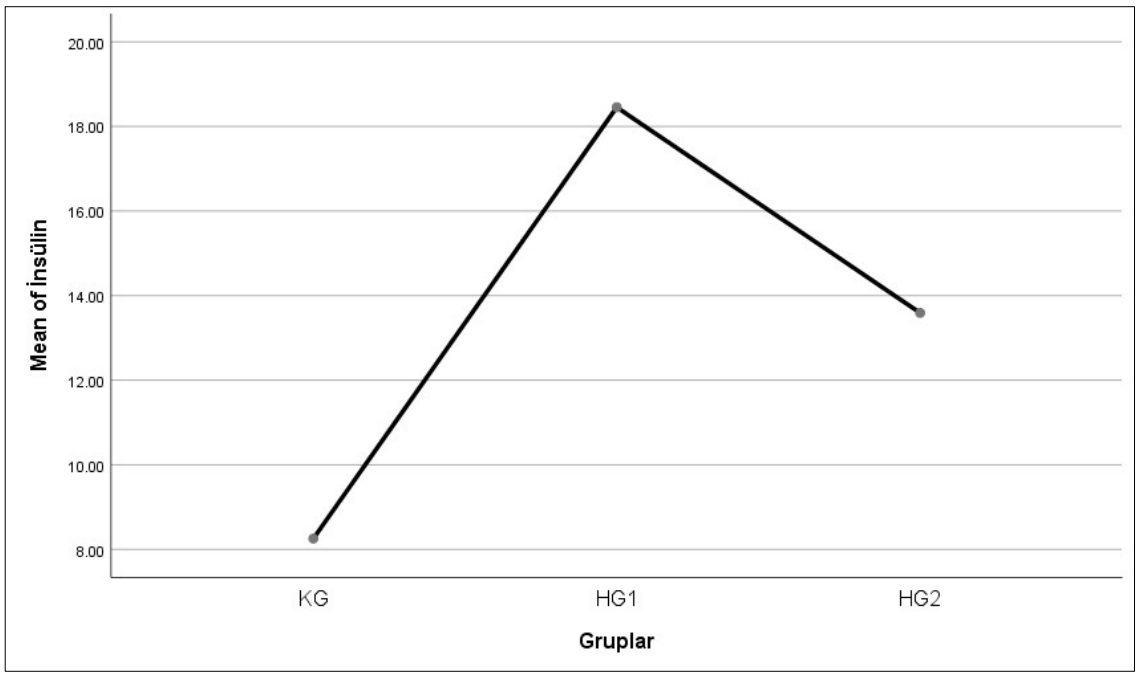
CDC'ye göre, Tip 2 diyabet, teşhis edilen tüm diyabet vakalarının yüzde 90 ila 95'ini oluşturuyor. Bu tip aynı zamanda yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır. Her yaşta ortaya çıkabilse de Tip 2 diyabet 45 yaş üstü kişilerde daha yaygındır (Kumar P. *et al.* 2010).



Şekil 4.4 Ortalama şeker testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda Tip-2 Diyabetli hastaların insülin hormonu (mg / dl) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 8.25 ± 1.77; 18.4 ± 5.82; 13.6 ± 4.37; 13.4 ± 5.99 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubu ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.5).

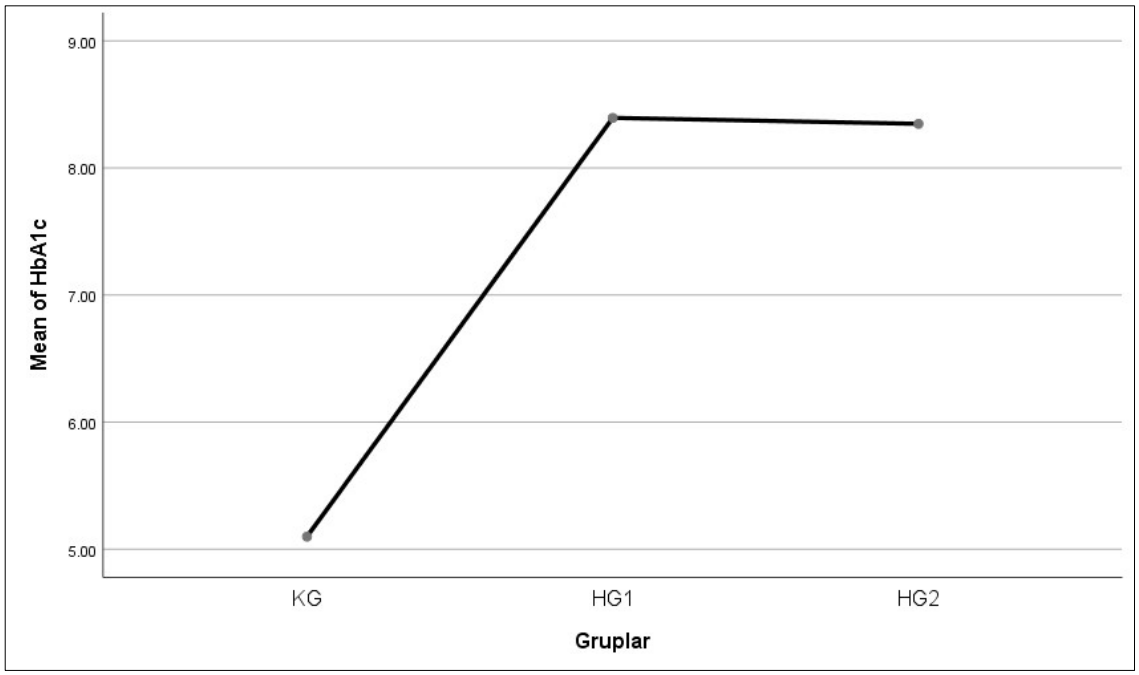
İnsülin, beta hücreleri adı verilen özel hücreler tarafından pankreasta üretilen bir hormondur. Pankreas midenin altında ve arkasında. Kan şekerini (Glikoz) hücrelere taşımak için insüline ihtiyaç vardır. Hücrelerin içinde glikoz depolanır ve daha sonra enerji için kullanılır. Tip 2 diyabet hastası olduğunuzda, yağ, karaciğer ve kas hücreleriniz insüline doğru yanıt vermez. Buna insülin direnci denir. Sonuç olarak kan şekeri enerji için depolanmak üzere bu hücrelere girmez (Chatterjee S. *et al.* 2017).



Şekil 4.5 Ortalama insülin testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda tip-2 Diyabetli hastaların HbA1c (%) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 5.09 ± 0.55; 8.39 ± 1.88; 8.34 ± 1.81; 7.28 ± 2.12 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.6).

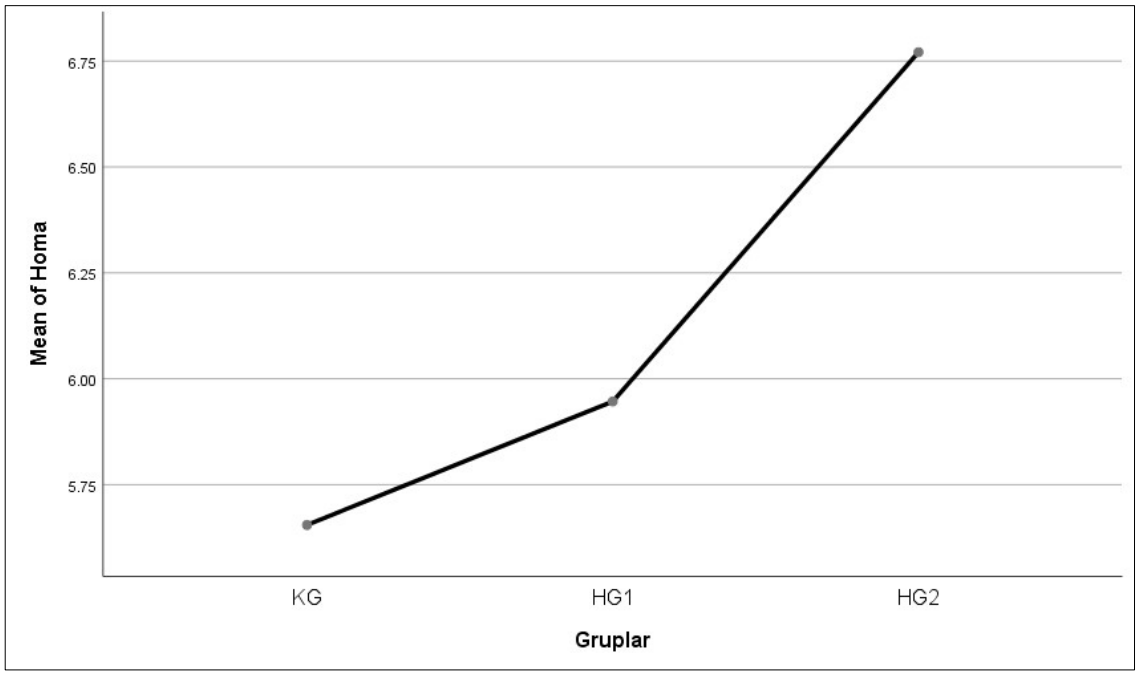
HbA1c ve BMI kombinasyonu, gelecekte klinik tip 2 diyabet teşhisi riski taşıyan bireylerin taranmasında etkilidir. OGTT veya FHD gerekli değildir (Norberg M. *et al.* 2006), Bu sonuç çalışmamızla uyumludur.



Şekil 4.6 Ortalama HbA1c testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

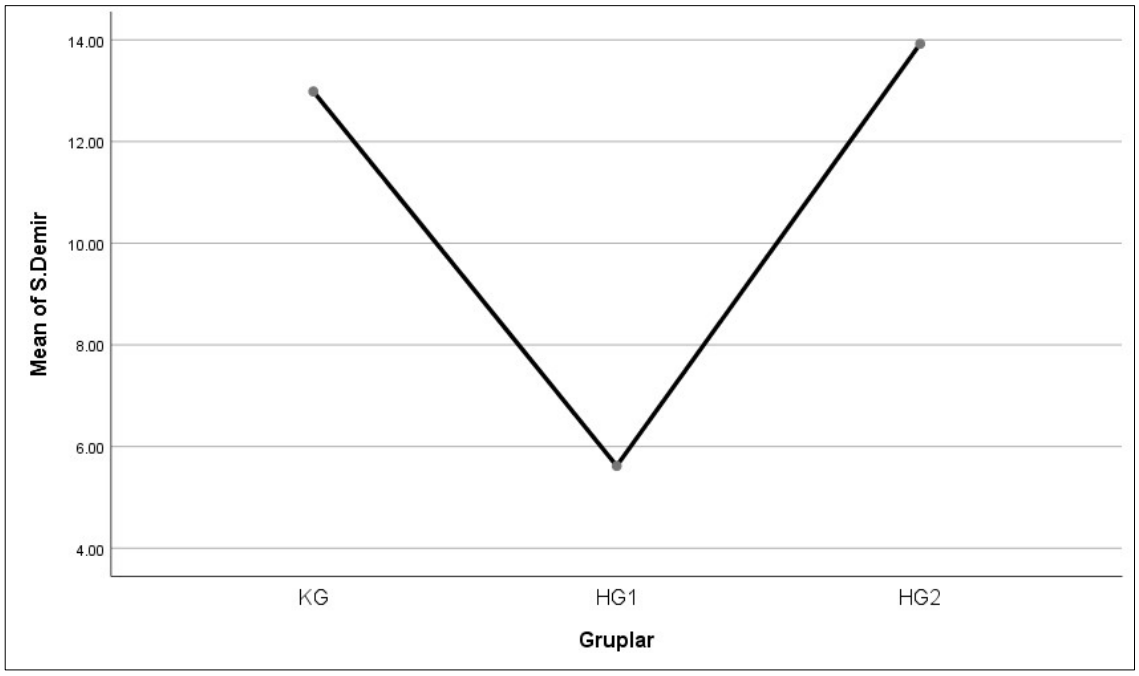
4.3. Homa, S. Demir ve S. Ferritin Sonuçları Ile Tip – 2 Diyabet

Çalışmamızdaki Tip-2 diyabetli hastaların Homa sonuçları, istatistiksel sonuçlara göre kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 5.65 ± 25.8; 5.94 ± 2.52; 6.77 ± 3.89; 6.12 ± 15.1 olduğu bulundu. İstatiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Ortalama Homa testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda Tip-2 Diyabetli hastaların S. demir hormonu sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 12.9 ± 4.12; 5.61 ± 1.81; 13.9 ± 4.33; 10.8 ± 5.16 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.8).

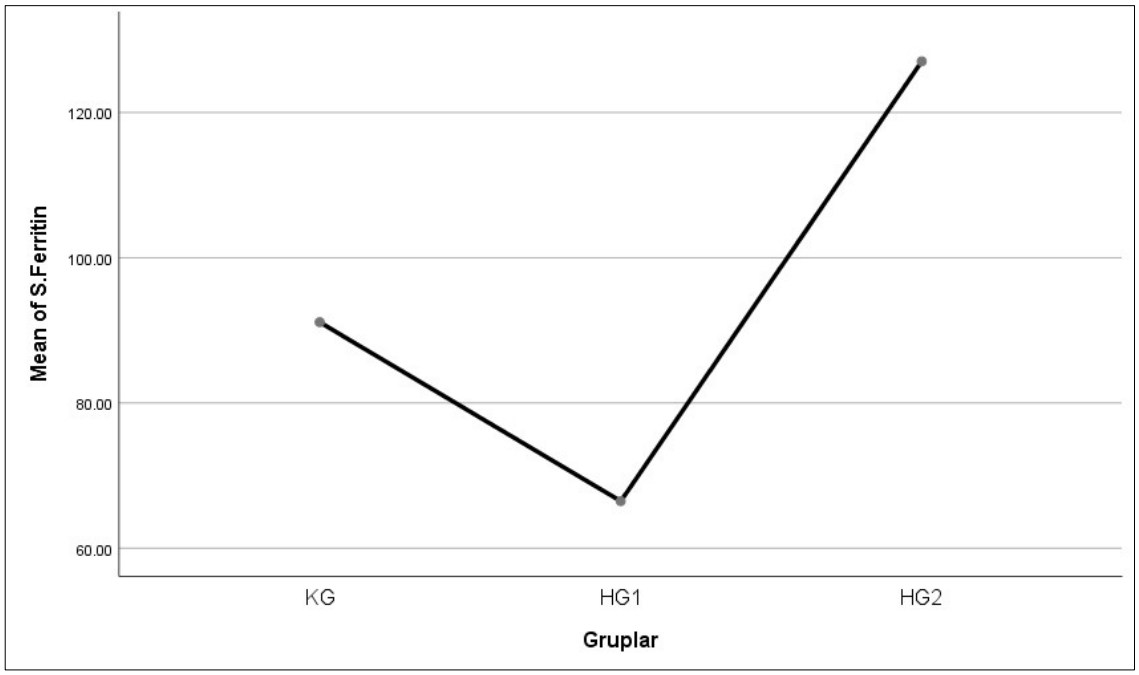


Şekil 4.8 Ortalama demir testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda tip-2 Diyabetli hastaların S. Ferritin (µg / L) sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 91.1 ± 25.9; 66.4 ± 36.6; 127.1 ± 33.4; 94.8 ± 40.6 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre hasta grupları ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. (Şekil 4.9).

Serum ferritin, diyabet gelişiminin önemli ve bağımsız bir prediktörüdür. Bu bulgunun, diyabetin etiyolojisini anlamak için önemli çıkarımları olabilmektedir (Forouhi N. *et al.* 2007), çalışmamız literatürdeki bu sonuçla uyumludur.

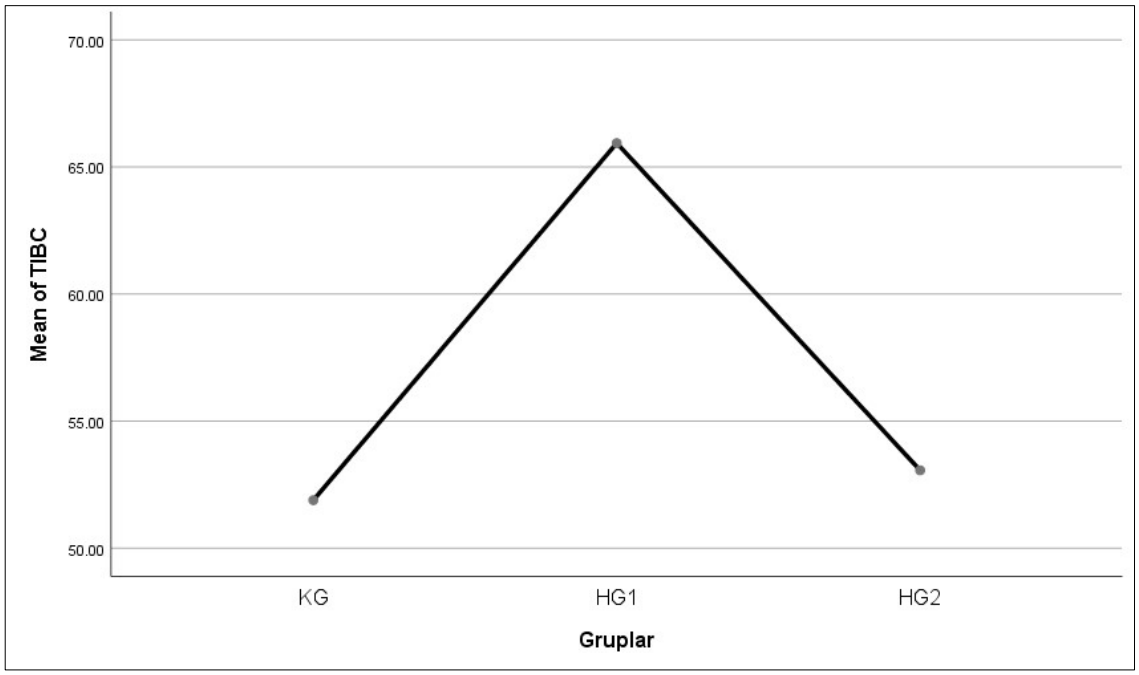
Birkaç klinik çalışma, flebotominin vücut demir seviyelerinde azalmaya neden olduğunu, insanlarda insülin duyarlılığını artırabileceğini ileri sürdü. Demir metabolizmasıyla ilgili genetik mutasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise tutarsızdır (Rajpathak S. *et al.* 2009), çalışmamız literatürdeki bu sonuçla uyumludur.



Şekil 4.9 Ortalama S. ferritin testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

4.4. TIBC ve MDA (nmol/L) Sonuçları Ile Tip – 2 Diyabet

Çalışmamızdaki Tip-2 diyabetli hastaların TDBK sonuçları, istatistik sonuçlarına göre kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 51.8 ± 15.7; 65.9 ± 19.2; 53.1 ± 15.3; 56.9 ± 17.9 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonucu, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir (Şekil 4.10).



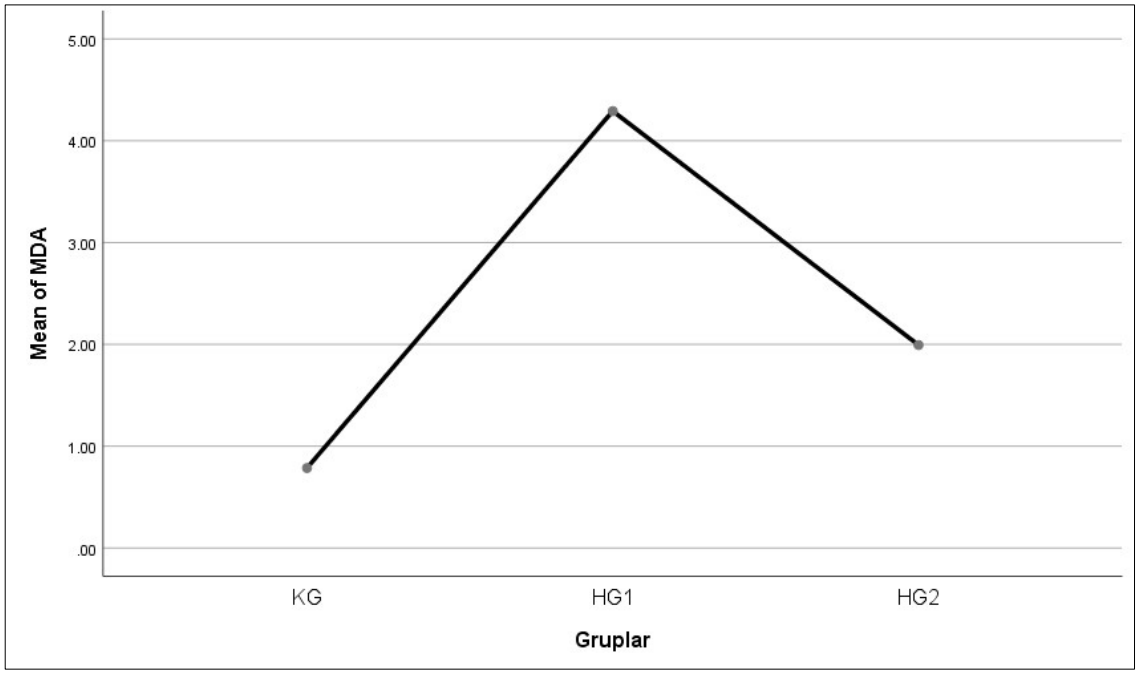
Şekil 4.10 Ortalama TIBC testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

Çalışmamızda Tip-2 diyabetli hastaların MDA (nmol / L) hormonu sonuçları kontrol grubu, hasta grubu 1, hasta grubu 2 ve toplamda olmak üzere sırasıyla 0.78 ± 0.22; 4.29 ± 0.78; 1.99 ± 0.45; 2.35 ± 1.55 olduğu bulundu. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre hasta grupları ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Şekil 4.11).

Diyabetik hastalardaki serum MDA seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Sonuçlarımız, DM'de oksijen radikallerin oluştuğunu ve diyabetik komplikasyonlara neden olabileceğini ve DM'de doku hasarında ve diyabetik komplikasyonlarda bir prooksidan / oksidan dengesizliğinin rol oynadığını göstermektedir (Memişoğulları R. & Bakan E. 2004) ve çalışmamız literatürdeki bu sonuçla uyumludur.

Diyabet grubundaki NTBI seviyeleri kontrollerden daha yüksekti, ancak toplam serum demir seviyeleri daha düşüktü. MDA seviyeleri hem diyabet hem de obez gruplarda

kontrollerden daha yüksekti ve bu, daha yüksek oksitlenmiş askorbat seviyeleri ile ilişkilidir. Hem diyabet hem de obez gruplarda daha yüksek olan MDA, diyabet grubunda önemli ölçüde daha yükselmiştir (Aljwaid H. *et al.* 2015), çalışmamız literatürdeki bu sonuçla uyumludur.



Şekil 4.11 Ortalama MDA testi ile diyabet arasındaki ilişkisi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde adeta küresel bir problem haline gelen ve insülin direnci ve yetersiz insülin salgılanması ile karakterize edilen Tip – 2 Diyabet hastalığı, kalıcı hasara neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. Hastalığın çok sayıda nedeni vardır ve bu nedenlere bakıldığında, Tip – 2 Diyabetin aslında önlenebilir bir hastalık olduğu görülmektedir. Tip – 2 ile mücadelede temel olarak sağlıklı bir beslenme alışkanlığı ve hareketli bir yaşam tarzı önerilmektedir. Tip – 2 Diyabet, yaşam tarzı değişikliği ile önlenebilmektedir. Demir, biyolojik sistemde oldukça büyük bir öneme sahiptir. Dolayısıyla bu elementin, vücuttaki miktarının Tip – 2 diyabet durumundan da etkilenmesi beklenmektedir. Demir elementi, oksidatif stres ile yakından ilgilidir ve Tip – 2 Diyabet, metabolik bir hastalık olduğu için oksidatif stres ile ilişkilidir.

Tip – 2 Diyabet, çok sayıda komplikasyonu da beraberinde getirmektedir ve bilhassa kardiyovasküler sistem üzerinde ortaya çıkardığı etkilerle yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Ayrıca söz konusu hastalık ölüme yol açmaktadır.

Tip – 2 Diyabetin tanısında, HbA1c ölçümü en işlevsel tahlildir. Bununla birlikte, açlık şekeri olarak da adlandırılan serum glikoz değeri ve insülin hormon değeri de tanıda etkili olan testlerdir. Hastalığın tedavisinde en etkili yöntem yaşam tarzı değişikliği ve metformin uygulamasıdır.

Demir, biyolojik sistemde oldukça büyük bir öneme sahiptir. Dolayısıyla bu elementin, vücuttaki miktarının Tip – 2 diyabet durumundan da etkilenmesi beklenmektedir (Cai *et al*. 2009). Demir elementi, oksidatif stres ile yakından ilgilidir ve Tip – 2 Diyabet, metabolik bir hastalık olduğu için oksidatif stres ile ilişkilidir. Sonuç olarak, Tip – 2 Diyabet hastalarında, sağlıklı kişilere göre oksidatif stres yükü belirgin şekilde yüksektir (Fernandez-Real *et al*. 2005, Maeng *et al*. 2009). Demir eksikliği olan Tip – 2 diyabet hastalarında ise oksidatif stres yükü demir eksikliği olmayan Tip – 2 diyabet hastalarına

göre yüksektir. Dolayısıyla, diyabet ile demir profil prooksidasyonu arasında bir korelasyonun varlığından söz etmek mümkündür. Sonuç olarak, Dhi Qar şehrindeki hastaların belirli profilleri incelenmiş ve demir eksikliği olan Tip – 2 diyabet hastalarında, oksidatif stresin, demir eksikliği olmayan Tip – 2 diyabet hastalarına göre çok daha fazla olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

Abdella NA. Mojiminiyi OA. Marouf R. 2008. Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis,18:559–66.

Abdelmoneim, AS. Light, PE. Eurich, DT. et al. 2015. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. Diabetes Obes Metab, 17: 523–32

Achana, F. Khunti, K. Mani H. Cooper N. Gray LJ. Davies MJ. 2015. Systematic review and meta-analysis of response rates and diagnostic yield of screening for type 2 diabetes and those at high risk of diabetes. PLoS One, 10: e0135702.

Acharya, J. Taylor, JA. Punchard, NA. Thompson, RPH. Pearson TC. 1991. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. Eur J Hematol, 42:287–91.

ADA: American Diabetes Association. 2014. Diabetes and driving. Diabetes Care, 37 (suppl 1): S97–S103.

Advance Collaborative Group. Patel, A. MacMahon, S. et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 358: 2560–72.

Aljwaid, H., White, D. L., Collard, K. J., Moody, A. J., & Pinkney, J. H. (2015). Non-transferrin-bound iron is associated with biomarkers of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications, 29(7), 943-949.

Ambrosius, WT. Riddle, MC. Brillon DJ. et al. 2010Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3·4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care, 33: 983–90.

Andersen, M. Khunti K. Nikolajsen A. Thorsted BL. Davies, MJ. Paul SK. 2016. Clinical inertia in intensifying therapy among people with type 2 diabetes treated with basal insulin. Diabetes Obes Metab, 8: 401–09.

Andersen, M. Khunti, K. Wolden ML. Thorsted BL. Davies MJ. 2013. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care, 36: 3411–17.

Aronson, R. Khunti, K. Alsifri, S. et al. 2016. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab, 18: 907–15.

Arslan, I., Ulas, T., Karakas, E.Y., Demir, M., Eren, M.A., Torun, A. and Sabuncu, T., 2017. Comparative effectiveness of diet alone and diet plus metformin treatment on omentin levels in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective randomized trial. *Periodicum biologorum*, *119*(1).

Arya R. Jenkinson CP. Goring HH. Blangero J. Duggirala R. DeFronzo RA. 2015. Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. Genom Data, 8: 25–36.

Ascherio, A. Jiang, R. Ma J. Stampfer, MJ. Willett WC. Hu FB. 2004. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr;79:70–5.

Aydemir, F. Liuzzi, JP. Nam H. Knutson MD. Cousins RJ. 2006. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. Proc Natl Acad Sci U S A,103:13612–7

Azhar A. Zafar A. 2010. Davies M. Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. Prim Care Diabetes, 4: 203–07.

Balkau, B. Colagiuri, S. Lee, CM. Wong, TY. Shaw, JE. Borch-Johnsen, K. 2011. DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specifi c retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes Care, 34: 145–50.

Banner, BF. Bonkovsky HL Kohlroser J. Mathai J. Reichheld J. 2000. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. Am J Gastroenterol, 95: 272–76

Barakat, N., Bradley, A. P., &Barakat, M. N. H. (2010). Intelligible support vector machines for diagnosis of diabetes mellitus. IEEE transactions on information technology in biomedicine, 14(4), 1114-1120.

Barnett AH. 2013. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control. Adv Ther, 30: 557–76.

Barrett-Connor, E. Knowler WC. Fowler SE. et al. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 346: 393–403.

Bartha, J. L., Martinez-Del-Fresno, P., & Comino-Delgado, R. (2003).Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *European Journal* of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 109(1), 41-44.

Black, C. McIntyre, L. Donnelly, P. Royle, PL. Shepherd, JP. Thomas, S. 2007. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2: CD004654.

Blanc, SL. Candia, V. Villarroel, P. Gavilan. N. Soto, N. Perez-Bravo, F. et al. 2012. Type 2 diabetic patients and their offspring show altered parameters of iron status, oxidative stress and genes related to mitochondrial activity. Biometals, 25:725–35.

Boadle RA Nankivell BJ. Tay YC.. Harris DC. 1994. Lysosomal iron accumulation in diabetic nephropathy. Ren Fail,16:367–81.

Bolin P. Wing RR. et al. 2013. Cardiovascular eff ects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med, 369: 145–54.

Bollheimer LC. Buettner R. Wrede CE. Scholmerich J. Palitzsch K-D. Hellerbrand C. 2006. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. Eur J Endocrinol, 154:333–40.

Bonfi gli, AR. Ceriello, A. Esposito, K. Testa, R. Marra, M. Giugliano, D. 2011. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes. Diabetes Care, 34: 697–702.

Bos, M., &Agyemang, C. (2013).Prevalence and complications of diabetes mellitus in Northern Africa, a systematic review. BMC public health, 13(1), 387.

Brancati, F. L., Wang, N. Y., Mead, L. A., Liang, K. Y., & Klag, M. J. (1999). Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus: the Johns Hopkins Precursors Study. Archives of internal medicine, 159(9), 957-963.

Bray, GA. Fruhbeck, G. Wilding, JP. Ryan DH. 2016. Management of obesity. Lancet, 387: 1947–56.

Brissot, P. Loréal, O. Ropert, M. Lan, CL. 2012. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. Biochimica et Biophysica Acta,1820:403–10.

Bruick, RK. 2003. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor. Genes Dev,17:2614–23.

Buse JB. Nathan DM. Kahn SE. et al. 2013. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care, 36: 2254–61.

Butler, PC. Elashoff, R. Elashoff, M. Gale EA. 2013. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care, 36: 2118–25.

Buyken, A. E., von Eckardstein, A., Schulte, H., Cullen, P., &Assmann, G. (2007). Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-

year follow-up of the PROCAM study. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 14(2), 230-236.

Cai, L. Liu, Q. Sun, L. Tan Y. Wang G. Lin X. 2009. Role of Iron Deficiency and Overload in the Pathogenesis of Diabetes and Diabetic complications. Current Medicinal Chemistry, 16:113–29.

Campenhout, AV. Lagrou, AR. Abrams, P. Moorkens, G. Gaal, LV. et al. 2006. Impact of diabetes mellitus on the relationship between iron-, inflammatory- and oxidative stress status. Diabetes Metab Res Rev, 22:444–54.

Care, D. (2006).Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 37(Suppl 1), S81-S90.

Cefalu, WT. N Engl, J Med 2008. Glycemic targets and cardiovascular disease.; 358: 2633–35.

Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. The Lancet, 389(10085), 2239-2251.

Chaudhry, Z. W., Gannon, M. C., & Nuttall, F. Q. (2006). Stability of body weight in type 2 diabetes. Diabetes care, 29(3), 493-497.

Cho, N., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., &Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice, 138, 271-281.

Colagiuri, S. (2011).Glycatedhaemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. Diabetes research and clinical practice, 93(3), 312

Constantino, MI. Limacher-Gisler, F. et al. 2013. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care, 36: 3863–69.

Copeland, KC. Zeitler, P. Geff ner M. et al. 2011. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab, 96: 159–67

Cornelis, P., Wei, Q., Andrews, S.C. and Vinckx, T., 2011. Iron homeostasis and management of oxidative stress response in bacteria. *Metallomics*, *3*(6), pp.540-549.

Cozzi, A. Corsi, B. Biasiotto, G Levi, S. Santambrogio, P. Arosio, P. 2004. Analysis of the biologic functions of H- and L-ferritins in HeLa cells by transfection with siRNAs and cDNAs: evidence for a proliferative role of L-ferritin. Blood, 103:2377–83.

Cryer PE. 2014, Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. Diabetes, 63: 2188–95.

Davidson, M. B. (2010). Correction to the 2010 report on the diagnosis and classification of diabetes. Diabetes care, 33(4), e57-e57.

Davies MJ. Bergenstal R. Bode B. et al. 2015. Effi cacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA, 314: 687–99

Davies MJ. Gray LJ. Gagliardino JJ. Khunti K. Mohan V. Hughes R. 2013. Real-world factors aff ecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Med, 30: 512–24.

Davies MJ. Zaccardi F. Htike ZZ. Webb DR. Khunti K. 2016. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med, 164: 102–13.

Defronzo RA. 2009. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes; 58: 773–95.

DeFronzo RA. Buse JB. Kim T. et al. 2016. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. Diabetologia, 59: 1645–54.

Devireddy LR. Gazin C. Zhu X. Green MR. 2005. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. Cell, 123:1293–305.

Diabetes Prevention Program Research Group. 2015. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol, 3: 866–75.

Dicembrini I. Monami M. Kundisova L. Zannoni S. Nreu B. Mannucci E. 2014. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 16: 833–40.

Dickerson, S. Mahaffey, KW. Hafley G. et al. 2013. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. Am Heart J, 166: 240, 249. e1.

Duckworth, W. Abraira C. Moritz T. et al. 2009. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med, 360: 129–39.

Dunlay, S.M., Givertz, M.M., Aguilar, D., Allen, L.A., Chan, M., Desai, A.S., Deswal, A., Dickson, V.V., Kosiborod, M.N., Lekavich, C.L. and McCoy, R.G., 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, *140*(7), pp.e294-e324.

Dupuis, J. Leong, A. Porneala B. Florez JC. Meigs JB. 2016. Type 2 diabetes genetic predisposition, obesity, all-cause mortality risk in the US: a multiethnic analysis. Diabetes Care, 39: 539–46.

Elwen, FR. Huskinson A. Clapham L. et al. 2015. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. BMJ Open Diabetes Res Care, 3: e000094

Eng, C. Kramer CK. Zinman B. Retnakaran R. 2014. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 384: 2228–34.

Ergul, A. Johansen, JS. Harris, AK. Rychly, DJ. 2005. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol, 4:5.

Erickson, J. 1993. The cost of medication noncompliance. AAPPO J, 3: 33–34, 38–40.

Esposito, K., Giugliano, D., Nappo, F., &Marfella, R. (2004).Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation, 110(2), 214-219.

Evans, GW. Johnson, WT. 1984. Effects of the interrelationship between dietary protein and minerals on tissue content of trace metals in streptozotocin-diabetic rats. J Nutr, 114:180–90

Fernandez-Real, JM. 2005. Lopez-Bermejo A. Ricart W. Iron Stores, Blood Donation, and Insulin Sensitivity and Secretion. Clin Chem,51:1201–5.

Fernández-Real, JM. Peñarroja G. Castro A. García-Bragado F. Hernández-Aguado I. Ricart W. 2002. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. Diabetes, 51:1000–4

Forouhi, N. G., Harding, A. H., Allison, M., Sandhu, M. S., Welch, A., Luben, R., ... & Wareham, N. J. (2007). Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. Diabetologia, 50(5), 949-956.

Fox, CS. Golden, SH. Anderson C. et al. 2015. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a

scientifi c statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care, 38: 1777–803.

Fuhlendorff, J. Rorsman P. Kofod H. et al. 1998. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. Diabetes, 47: 345–51.

Furberg, CD. Loke YK. Singh S. 2009. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ, 180: 32–39.

Gaede, P. Vedel, P. Larsen N. Jensen GV. Parving HH. Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 348: 383–93.

Gaetano, A. Mingrone, G. Panunzi S. De. et al. 2012. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med, 366: 1577–85.

Galaris, D. Pantopoulos, K. 2008. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. Crit Rev Clin Lab Sci;45:1– 23.

Ganesh, S. Dharmalingam M. Marcus SR. 2012. Oxidative stress in type 2 diabetes with iron deficiency in Asian Indians. J Med Biochem, 30:115–20

Garber, A. Ratner R. Henry R. et al. 2009. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet, 373: 473–81

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 388: 1545–602.

Gerstein, HC. Miller, ME. et al. 2008. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med, 358: 2545–59.

Grarup, N. Hansen, T. Sandholt, CH. Pedersen, O. 2014. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. Diabetologia, 57: 1528–41.

Gray, LJ. Khunti K. Skinner T. et al. 2012. Eff ectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. BMJ, 344: e2333

Gray, N., Picone, G., Sloan, F., & Yashkin, A. (2015). The relationship between BMI and onset of diabetes mellitus and its complications. Southern medical journal, 108(1), 29.

Greco, D. Gambina, F. Pisciotta, M. Maggio, F. 2010. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 118: 215–19

Greiner, D.L., Rossini, A.A. and Mordes, J.P., 2001. Translating data from animal models into methods for preventing human autoimmune diabetes mellitus: caveat emptor and primum non nocere. *Clinical Immunology*, *100*(2), pp.134-143.

Habel, LA. Lewis, JD. Quesenberry CP. et al. 2015. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. JAMA, 314: 265–77.

Hadi, HAR. 2007Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag, 3:853–76

Harris, MI. Klein R. Welborn TA. Knuiman MW. 1992. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care, 15: 815–19.

Heine, RJ. Mihm, MJ. Van Gaal LF. Johns D. Widel MH. Brodows RG. GWAA 2005. Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med, 143: 559–69.

Hemmingsen, B. Wetterslev, J. Schroll JB. et al. 2014. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open, 2: E162–75.

Hinzmann, R. 2003. Iron metabolism, iron deficiency and anemia. From diagnosis to treatment and monitoring. Sysmex Journal International, 13:65–74

Hirst K. Zeitler P. et al. 2012. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med, 366: 2247–56.

Holman, RR. Davies MJ. Farmer AJ. et al. 2009. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med, 361: 1736–47.

Holman, RR. Matthews DR. Paul SK. Bethel MA. Neil HA. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 359: 1577–89.

Holman, RR. Sourij H. Califf RM. 2014. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. Lancet, 383: 2008–17.

Horvath, K. Jeitler K. Berghold A. et al. 2007. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2: CD005613.

Ikuta, K. Kohgo Y. Ohtake T. Torimoto Y. Kato J. 2008. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol, 88:7–15.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. 2015. http://www.diabetesatlas.org/ (Erişim Tarihi: 1 Ekim 2020).

International Hypoglycaemia Study Group. (IHSG) 2015. Minimizing hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care, 38: 1583–91

Inzucchi, SE. Bergenstal, RM. Buse, JB. et al. 2012. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American

Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, 55: 1577–96.

Inzucchi, SE. Lipska, KJ. Mayo, H. Bailey CJ. McGuire DK. 2014. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA, 312: 2668–75.

Jager, J. Kooy, A. Schalkwijk, C. et al. Long-term eff ects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. J Intern Med 2014; 275: 59–70.

Kahn, SE. Lachin, JM. Zinman, B. et al. 2011. Eff ects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. Diabetes, 60: 1552–60.

Kirkman MS. Welsh KJ. Sacks DB. 2016. Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. Diabetes Care, 39: 1299–306.

Kruszewski, M. 2003. Labile iron pool: The main determinant of cellular

Kumar, P. R., Bhansali, A., Ravikiran, M., Bhansali, S., Dutta, P., Thakur, J. S., ... & Walia, R. (2010). Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(6), 2832-2835.

LARG: Look AHEAD Research Group. 2014. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2: 801–09.

Leiva, E. Mujica, V. Sepulveda, P. Guzman L. Nunez S. Orrego R. et al. 2013. High levels of iron status and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. Biol Trace Elem Res, 151:1–8

Maeng H-Y. Yoo J-H. Sun Y-K. Kim Y-A. Park D-W. Park TS. et al. 2009. Oxidative status in iron-deficiency anemia. J Clin Lab Anal 23,319–23.

Mannucci E. Monami M. Marchionni N. 2008. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract, 81: 184–89.

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(4), 193-197.

Merlotti, C. Morabito, A. Pontiroli AE. 2014. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of diff erent intervention strategies. Diabetes Obes Metab, 16: 719–27

Miwa S. Watada H. Ohmura C. Tanaka Y. Kawamori R. 2004. Efficacy and safety of once daily gliclazide (20 mg/day) compared with nateglinide. Endocr J, 51: 393–98

Nauck MA. Meier JJ. 2016. The incretin eff ect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol, 4: 525–36

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 2016. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. Lancet, 387: 1513–30.

Neves, J., Haider, T., Gassmann, M. and Muckenthaler, M.U., 2019. Iron Homeostasis in the Lungs—A Balance between Health and Disease. *Pharmaceuticals*, *12*(1), p.5.

Norberg, M., Eriksson, J. W., Lindahl, B., Andersson, C., Rolandsson, O., Stenlund, H., & Weinehall, L. (2006). A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed. Journal of internal medicine, 260(3), 263-271.

Norris SL. Zhang X. Avenell A. et al. 2005. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. Cochrane Database Syst Rev, 2: CD004095.

Oram RA. Patel K. Hill A. et al. 2016. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. Diabetes Care, 39: 337–44

Orozco LJ. Buchleitner AM. Gimenez-Perez G. Roque I Figuls M. Richter B. Mauricio D. 2008. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 3: CD003054.

Pantopoulos K. Porwal SK. Tartakoff A. Devireddy L. 2012. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. Biochemistry, 51:5705–24.

Papanikolaou, G. Pantopoulos, K. 2005. Iron metabolism and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol, 202:199–211.

Pernicova, I. Korbonits, M. 2014. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol, 10: 143–56

Perreault, L. Temprosa, M. Mather, KJ. et al. 2014. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. Diabetes Care, 37: 2622–31.

Peters AL. Buse JB. Buschur EO. Hirsch IB. Cohan P. Diner JC. 2015. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care, 38: 1687–93.

Rajapurkar MM. Alam MG. Bhattacharys A. Hegde U. Shah SV. 2013. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and nondiabetic glomerular disease. Toxicol Mech Methods, 23: 5–10.

Rajpathak SN. Kabat GC. Hu FB. Crandall JP. Wylie-Rosett J. Rohan TE. 2008. The role of iron in type 2 diabetes in humans. Biochim Biophys Acta, 1790:671–81.

Rajpathak, S. N., Crandall, J. P., Wylie-Rosett, J., Kabat, G. C., Rohan, T. E., & Hu, F. B. (2009). The role of iron in type 2 diabetes in humans. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1790(7), 671-681.

Rajpathak, S.N., Crandall, J.P., Wylie-Rosett, J., Kabat, G.C., Rohan, T.E. and Hu, F.B., 2009. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1790*(7), pp.671-681.

Rani, P. R., & Begum, J. (2016).Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *10*(4), QE01.

Ray KK. Wijesuriya S. Seshasai SR. et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 373: 1765–72.

Redelmeier, DA. Ray JG. Kenshole AB. 2009. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. PLoS Med, 6: e1000192.

Ridker, P. M. (2008). Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?. Clinical chemistry, 54(1), 11-13.

Roberts, CK. Sindhu KK. 2009. Oxidative stress and metabolic syndrome. Life Sci, 84:705–12.

Rubin, RR. Bahnson JL. Wadden TA. et al. 2014. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. Diabetes Care, 37: 1544–53.

Ryden, L. Grant, PJ. et al. 2013. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J, 34: 3035–87.

Salpeter, SR. Salpeter, EE. Greyber E. Pasternak GA. 2010. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 4: CD002967

Satchell, L. Leake, DS. 2012. Oxidation of Low-Density Lipoprotein by Iron at Lysosomal pH: Implications for Atherosclerosis. Biochemistry, 51:3767–75.

Schwartz, SS. Corkey BE. Epstein S. Grant SF. Gavin JR 3rd. Aguilar RB. 2016. The time is right for a new classifi cation system for diabetes: rationale and implications of the β-Cell-Centric Classification Schema. Diabetes Care, 39: 179–86.

Seaquist, ER. Childs, B. Anderson J. et al. 2013. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care, 36: 1384–95.

Seuring, T. Archangelidi O. Suhrcke, M. 2015. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. Pharmacoeconomics, 33: 811–31.

Simmons RK. Tcheugui JB. Sharp SJ. et al. 2012. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. Lancet, 380: 1741–48.

Sinclair A. Rodriguez-Manas L. Dunning T. 2015. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. Lancet Diabetes Endocrinol; 3: 275–85.

Skyler JS. Bergenstal R. et al. 2009. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care; 32: 187–92.

Stamler, J. Neaton JD. Vaccaro, O. Wentworth D. 1993. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care; 16: 434–44.

Steven S, Al-Mrabeh A. Hollingsworth KG. et al. 2016Very-low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiologic changes in responders and nonresponders. Diabetes Care; 39: 808–15.

Swinnen SG. Devries JH. Simon AC. Holleman F. Hoekstra JB. 2011. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev; 7: CD006383.

Şerban, R.C. and Scridon, A., 2018. Data linking diabetes mellitus and atrial fibrillation—how strong is the evidence? From epidemiology and pathophysiology to therapeutic implications. *Canadian Journal of Cardiology*, *34*(11), pp.1492-1502.

Tahrani AA. Bailey CJ. Barnett AH. 2013. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol; 1: 140–51.

Tamborlane WV. Dunger D. Haymond MW. et al. 2016. Expanding treatment options for youth with type 2 diabetes: current problems and proposed solutions. A white paper From the NICHD Diabetes Working Group. Diabetes Care; 39: 323–29.

Tancredi M. Svensson AM. Rosengren A. et al. 2015. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med; 373: 1720– 32.

Tandara, L. Salamunic I. 2012. Iron metabolism: current facts and future directions. Biochemia Medica, 22:314–31

Tarim, O. Eralp O. Ercan I. Küçükerdoğan A. Günay U. 1999. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int, 41:357–62.

Thanabalasingham G. Pal A. Selwood MP. et al. 2012. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care; 35: 1206–12

The Emerging Risk Factors Collaboration. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet; 375: 2215–22.

Thomas, DE. Naughton GA. Elliott EJ. 2006. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev; 3: CD002968.

Toxqui L. De. Bastida S. Piero A. Courtois V. Sánchez-Muniz FJ. Cowboy, MP. 2010. Iron deficiency and overload. Implications in oxidative stress and cardiovascular health. Nutr Hosp; 25:350–65.

Tricco AC. Ivers NM. Grimshaw JM. et al. 2012. Eff ectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet; 379: 2252–61.

Trujillo JM. Ellis SL. Nuffer W. 2015. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. Ther Adv Endocrinol Metab; 6: 19-28.

Tuccori M. Yin H. Filion KB. Yu OH. Platt RW. Azoulay L. 2016. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ; 352: i1541.

Turnbull FM. Abraira C. et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia; 52: 2288–98.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet; 352: 854–65

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 352: 837–53.

Vasilakou D. Athanasiadou E. Karagiannis T. et al. 2013. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 159: 262–74.

Vaubel RA. Isaya G. 2013. Iron–sulfur cluster synthesis. iron homeostasis and oxidative stress in Friedreich ataxia. Mol Cell Neurosci, 55:50–61.

Wadden TA. Klein S. Hollander P. et al. 2013. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond), 37: 1443–51.

Walter, PB. Knutson MD. Lee S. Xu Y. Viteri FE. et al. 2002. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. Proc Natl Acad Sci U S A, 99:2264–9.

Wang, J. Pantopoulos K. 2011. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J,434:365–81

Webb, DR. Khunti K. et al. 2011. Screening for diabetes using an oral glucose tolerance test within a western multi-ethnic population identifies modifiable cardiovascular risk: the ADDITION-Leicester study. Diabetologia, 54: 2237–46.

Weng, J. Xu W. et al. 2008. Eff ect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet, 371: 1753–60

Wilding JP. 2014. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic signifi cance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Metabolism, 63: 1228–37

Wing RR. Gendrano IN 3rd. et al. 2013. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. Diabetes Care, 36: 2937–44.

Wong MG. Chalmers J. et al. 2016. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care, 39: 694–700.

Wong ND. Zhao Y. et al. 2016. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in

Communities Study, Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. Diabetes Care, 39: 668–76

Xu, L., Li, Y., Dai, Y. and Peng, J., 2018. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacological research*, *130*, pp.451-465.

Ek-1 Hasta seçim anketi

Hastanın Adı		
Telefon numarası		
Hastanın yaşı		
Hastanın kilosu		
Hasta uzunluğu		
hasta şehir veya köyde mi yaşıyor ?		
hasta çalışıyor mu ?		
başka hastalık var mı ?		
Hasta herhangi bir ilaç veya tedavi alıyor mu?	◯**EVET**	◯**HAYIR**
Notlar		

Ek-2: Görevi kolaylaştırmak için idari izin (Türkçe)

Thi Qar Vilayeti
Thi Qar İli Sağlık Departmanı
Eğitim ve İnsani Gelişme Şubesi

Al-Şatra Genel Hastanesi'ne

Konu / Görev kolaylaştırma

Baş Kimyager (Moslim Khazaal Hadi) tarafından 22.01.2020 tarihinde sunulan talebe istinaden, Yüksek Lisans – Master öğrencisinin aşağıda yazılı araştırmasını yapmak üzere gerekli bilgileri almak amacıyla görevinin kolaylaştırılması hususunda bir sakıncamız yoktur.

(Study of iron profile prooxidaton role in type 2 diabetic patients)
(tip 2 diyabetik hastalarda demir profil prooksidasyonun rolü çalışması)

Departmanımız herhangi bir hukuki ve mali sorumluluk üstlenmeyecektir.
(0610352) numaralı 22.01.2020 tarihli makbuz gereği görev kolaylaştırma ücreti tahsil edilmiştir.

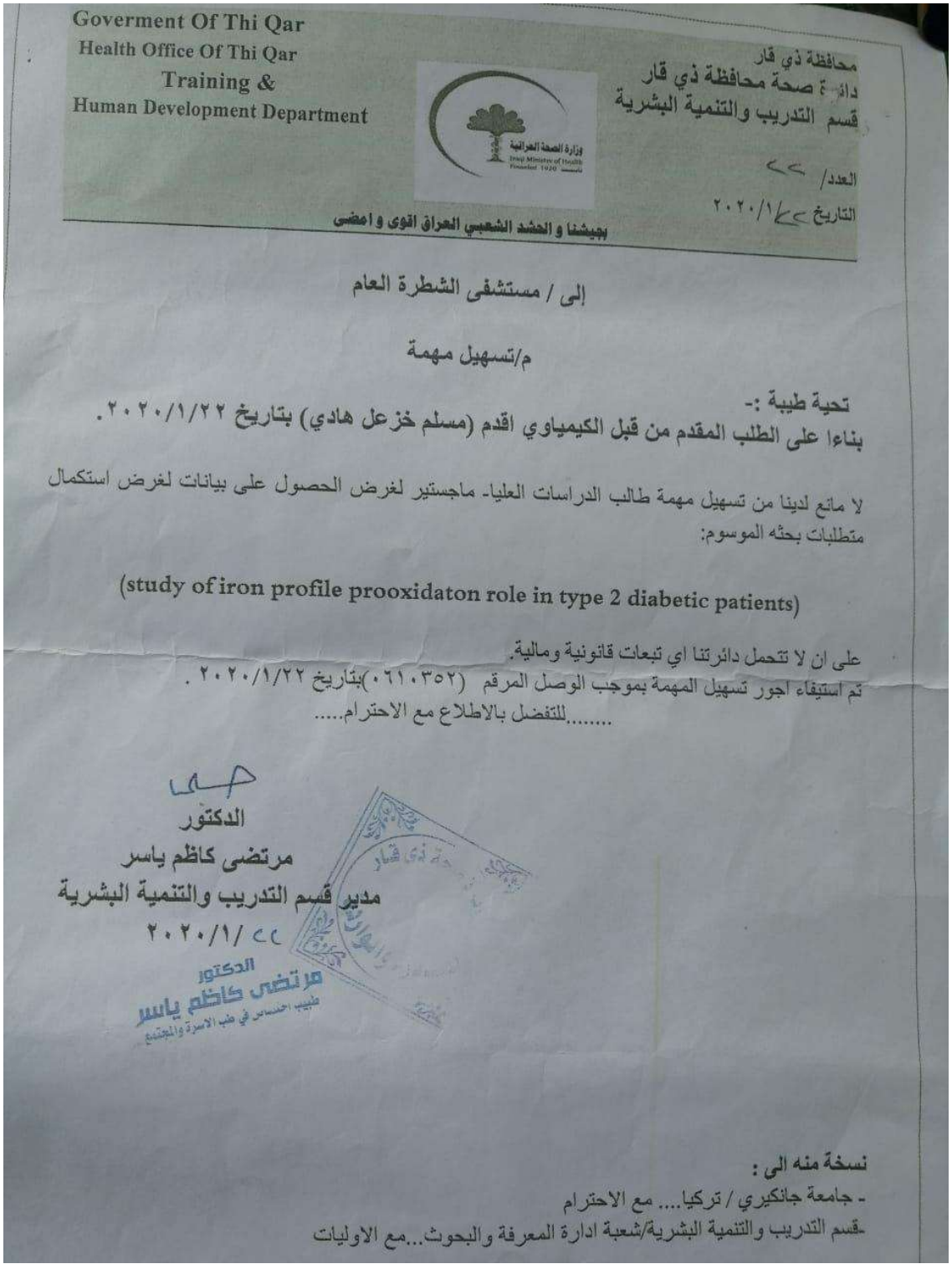
Bilgilerinize saygılarımızla,,

Dr. Murtaza Kazım Yaser (İMZA)
Eğitim ve İnsani Gelişme Şubesi Müdürü
22.01.2020
(RESMİ MÜHÜR)

DÜNYA DİLLERİ TERCÜME BÜROSU
İşbu Çeviri ARAPÇA aslından
TÜRKÇE'ye tarafımdan ve
aslına sadık kalınarak çevrilmiştir.

DÜNYA DİLLERİ TERCÜME
İÇ ve DIŞ TİCARET LTD.ŞTİ.
YEMİNLİ TERCÜMANLIK
Sakarya Cad. No:1/18 Kızılay/ANKARA
Tel:(0312)434 22 28 Fax:(0312)433 73 28
Çankaya V.D. 322 002 7886

Ek-3: Görevi kolaylaştırmak için idari izin (Arapça)



Goverment Of Thi Qar
Health Office Of Thi Qar
Training &
Human Development Department

محافظة ذي قار
دائرة صحة محافظة ذي قار
قسم التدريب والتنمية البشرية

العدد/ ٢٢
التاريخ ٢٢/١/٢٠٢٠

بجيشنا و الحشد الشعبي العراق اقوى و امضى

إلى / مستشفى الشطرة العام

م/تسهيل مهمة

تحية طيبة :-
بناءا على الطلب المقدم من قبل الكيمياوي اقدم (مسلم خزعل هادي) بتاريخ ٢٠٢٠/١/٢٢.

لا مانع لدينا من تسهيل مهمة طالب الدراسات العليا- ماجستير لغرض الحصول على بيانات لغرض استكمال متطلبات بحثه الموسوم:

(study of iron profile prooxidaton role in type 2 diabetic patients)

على ان لا تتحمل دائرتنا اي تبعات قانونية ومالية.
تم استيفاء اجور تسهيل المهمة بموجب الوصل المرقم (٠٦١٠٣٥٢)بتاريخ ٢٠٢٠/١/٢٢ .
.....للتفضل بالاطلاع مع الاحترام.....

الدكتور
مرتضى كاظم ياسر
مدير قسم التدريب والتنمية البشرية
٢٠٢٠/١/ ٢٢

الدكتور
مرتضى كاظم ياسر
طبيب اخصائي في طب الاسرة والمجتمع

نسخة منه الى :
- جامعة جانكيري / تركيا.... مع الاحترام
-قسم التدريب والتنمية البشرية/شعبة ادارة المعرفة والبحوث...مع الاوليات

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Muslim Khazaal Hadi

Doğum Yeri: Dhi Qar, Irak

Doğum Tarihi: 01.07.1982

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: Arapça, İngilizce, Türkçe

Lisans: Dhi Qar Üniversitesi, Fen Fakültesi

Çalıştığı Kurum: Irak Sağlık Bakanlığı, Dhi Qar Sağlık Departmanı (2012-)

Tel: +9647804231584

E-posta: mkhr10393@gmail.com