T.C.

ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİP-1 VE 2 DİABETUS MELLİTUS GELİŞME RİSKİ ÜZERİNE İNSÜLİN HORMONU, BAZI KİMYASAL BELİRTEÇLER VE İNTERLÖKİN-6'NIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

KİMYA ANABİLİMDALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır.

TEZ ONAYI

IBRAHIM SEGER HAMMOOD tarafından hazırlanan **“**“**TİP-1 VE 2 DİABETUS MELLİTUS GELİŞME RİSKİ ÜZERİNE İNSÜLİN HORMONU, BAZI KİMYASAL BELİRTEÇLER VE İNTERLÖKİN-6’NIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**” adlı tez çalışması 27/01/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Şevki ADEM

İkinci Danışman: Wısam Mahmood MOHAMMED

Jüri Üyeleri :

Başkan: Doç. Dr. Hakan ÇOLAK

Üye : Dr. Öğretim Üyesi Ümit YIRTICI

Üye : Doç. Dr. Şevki ADEM

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "TİP-1 VE 2 DİABETUS MELLİTUS GELİŞME RİSKİ ÜZERİNE İNSÜLİN HORMONU, BAZI KİMYASAL BELİRTEÇLER VE İNTERLÖKİN-6'NIN ETKİSİNİN 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 Programı"yla 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 Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. (……/……/20…..).

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Tip-1 ve 2 Diabetus Mellitus gelişme riski üzerine insülin hormonu, bazı kimyasal belirteçler ve interlökin-6'nın etkisinin incelenmesi

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

Çankırı Karatekin Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Şevki Adem

Ikıncı Danışman:Wısam Mahmood MOHAMMED

Diabetes Mellitus, Tip – 1 ve Tip – 2 olarak ikiye ayrılan ve günden güne görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Bu hastalığın nedenlerinin anlaşılması, hastalıkla mücadele etkinliğini ve hastalığı önleme kapasitesini artırmaktadır. Bu hastalık hakkında yapılan çalışmaların sayısı günden güne artmaktadır. Bu çalışmada, diyabet hastalığının gelişiminde, interlökin – 6 seviyesi ve diğer bazı biyokimyasal belirteçler incelenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar neticesinde, interlökin – 6 düzeyinin tip – 1 ve tip – 2 diyabet hastalarında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, interlökin – 6 seviyesinin HbA1c ile ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir.Serum insülin seviyeleri ve IL 6, T2DM ve T1DM grubunda daha yüksek korelasyon iken T1DM, T2DM ve kontrol grupları arasında IL 6R anlamlı bir fark yoktur. İnterlökin seviyesindeki artışın diyabet belirtisi olabileceği değerlendirilmektedir.

Ocak 2021, 59 sayfa

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, İnterlökin-6, İnsülin, HbA1C, Sitokinler

ABSTRACT

Master Thesis

Investigation of the effect of insulin hormone, some chemical markers and interleukin-6 on the risk of developing Type-1 and 2 Diabetus Mellitus

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

Çankırı Karatekin Üniversity

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisors: Doç. Dr. Şevki Adem

Secondary Supervisors: Wısam Mahmood MOHAMMED

Diabetes Mellitus is a disease that is divided into Type-1 and Type-2 and its incidence increases day by day. Understanding the causes of this disease increases its disease-fighting effectiveness and disease prevention capacity. The number of studies on this disease is increasing day by day. In this study, interleukin-6 level and some other biochemical markers in the development of diabetes were examined. As a result of the experimental studies, it was determined that the level of interleukin-6 is high in type-1 and type-2 diabetes patients. In addition, it has been found that interleukin-6 level is associated with HbA1c. While serum insulin levels and IL 6 were higher in the T2DM and T1DM groups, there was no significant difference in IL 6R between the T1DM, T2DM and control groups. It is considered that the increase in interleukin level may be a sign of diabetes.

January 2021, 59 pages

Keywords: Diabetes Mellitus, Interleukin-6, Insulin, HbA1C, Cytokines

ÖNSÖZ

Başarımdan dolayı şuan sevincini sıcacık alkışlarıyla gösteren o kişiyi özlüyorum ama asla kaybetmedim dualarıyla her daim topladığım meyveleri.

Bana kaybetmenin anlamını öğreten ruha;

Gerçek acı; kaybettiğin ilk günlerdeki hissettiğin değil. Mutlu olduğunda, sevincini içtenlikle onunla paylaşmandan mutluluk duyan yok olup gittiğinde hissettiğin acı, Işte o gerçek acının ta kendisi.

Her zaman kendisiyle gurur duyarak başımı kaldıran, ben yolculuğumu bitirmeden göçüp gitti.

Hayatını çocuklarını büyütmeye adayan ve bize Yüce Allah'tan başka kimseden korkmamamızı öğreten adama

Sevgili babamın ruhuna, Allah rahmet eylesin

Allah'u teâlânın yüce kitabında cenneti ayaklarının altına serdiği , sevgili anneme Allah ömrünü uzun eylesin

Destekleriyle bu hayattaki sıkıntı ve zorlukları aşmamda büyük rolü olan kardeşlerim (Abdul Rahman, Abdul Sattar ve Abdul Qader)' e. Allah onları bütün belalardan muhafaza eylesin.

Kardeşim Muhammed'in ruhuna, Allah ona rahmet eylesin

Amcam Abdullah Khashan'ın ruhuna

Kız kardeşlerime, eşime ve ciğerimin parçalarına

bir somun ekmeğinin peşinden koşmaktan başka bir spor bilmeyen tüm fakirlere

Bu nacizane emeğimi her birine ithaf ediyorum.

Araştırmacı

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans öğrencisi olarak bana sponsor olan ve bu araştırmayı hocam ve danışmanım için hazırlayan Büyük insan için teşekkür ederim Doç. Dr. Şevki Adem'a.

Araştırmamı tamamlamadaki büyük rolleri için Dr. Wısam Mahmood MOHAMMED ve Dr. Hüseyin Nayef'e teşekkür ederim.

Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki tüm değerli hocalarıma ve bana yol gösterme ve ihtiyacım olanı sağlama konusunda hiçbir çaba sarf etmeyen Kimya Bölümü çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Çalışma ve araştırmanın her aşamasında bana tavsiye ve destek sağlayan Russull Salman Al-Obaidi'ye teşekkür ederim.

IBRAHIM SEGER HAMMOOD

Çankırı, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜRLER vii
SIMGELER DIZINI x
ŞEKİLLER DIZINI xi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.1.1. Diabetes Mellitus Tip – 1 5
2.1.2. Tip – 2 Diabetes Mellitus 7
2.1.3. Tanı 10
2.1.4. İnsülin Hormonu 11
2.1.5. Diyabetin Nedenleri ve İnsülin Hormonu 12
2.2. İnterlökin – 6 22
2.2.1. İnterlökin – 6'nın Yapısı 23
2.2.2. İnterlökin – 6 Ekspresyonunun Düzenlenmesi 24
2.2.3. İnterlökin-6'nın biyolojik işlevi 26
2.2.4. IL – 6 ve Hastalıklar 30
3. MATERYAL VE YÖNTEM 33
3.1. Numunelerin Toplanması ve Çalışılması 33
3.2. Materyal ve Metot 33
3.2.1. Serum Glukoz. 34
3.2.2 . Total kolesterol 34
3.2.3. Trigliserit 35
3.2.4 . HDL kolesterol 36
3.2.5 LDL kolesterol 37
3.2.6. Ürik asit 37
3.2.7. İdrar Kreatinin 38
3.2.8 HbA1c. 39
3.2.9 İnsülin Hormonu 39
3.2.10 IL-6/IL-6r 40
3.3. İstatistiksel Analiz 41
4.1. Hasta Seçimi 42
4.2. Biyokimya Laboratuvarı Verileri 43

4.2.1. Diyabetik Hastalarda Serum IL-6, Insülin Hormonunu 44
4.2.2. Diyabetik Hastalarda Serum IL-6, IL-6r Seviyeleri 44
4.3. Tip – 1 Ve Tip – 2 Diyabetli Hastalarda Il-6 Seviyesinin Diğer Kimyasal Biyobelirteçler İle İlişkisi 45
5. TARTIŞMAVE ÖNERİLER 47
KAYNAKÇA 49
Diyabetin etkileri üzerine bir anket formu 55
ÖZGEÇMİŞ 59

SIMGELER DIZINI

AFC:	Antral follikül sayısı
BCGF	B hücresi büyüme faktörü
DM1	Diabetes Mellitus type 1
ELISA	Enzime bağlı immünosorban analizleri
EMC	Enfesalomiyokardit
gr	Gram
HbA1C	Hemoglo
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	Histo-uyumluluk antijenlerine
IDFUluslararası	Diyabet Federasyonu
IL-1α	Interlukine 1 alpha
IL-1β	Interlukine 1 Beta
IL-6	Interlukine 6
IL-6R	Interleukin 6 Receptor
IL-7	Interlukine 7
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
mgm	Miligrama
Ng	Nano gram
ºC	Santigrat Derece
Tip – 1	Type 1 (Diyabet)
Tip – 1A	Diyabet kendi içinde
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TGF	Tümör büyüme faktörü

ŞEKİLLER DIZINI

Şekıl 2.1 Pankreasın ekzokrin ve endokrin içeriğidir. a) Genel pankreas anatomisi, b)Ekzokrin pankreas, c) Tek bir asini, d)Ekzokrin doku içerisine gömülü adacık 4

Şekıl 2.2 Bağışıklık sisteminiz pankreastaki beta hücreleri diye adlandırılan hücreleri yıkıma uğrattığında ortaya çıkan durum Tip 1 diyabettir.Tip 1 diyabet başladıktan sonra ömür boyu tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır……..... 6

Şekıl 2.3 Tip 2 diyabet belirtileri dikkatinizi çekmeyecek kadar belirsiz olabilir. Tip 2 diyabetin işaretleri ve belirtileri genellikle yavaş ilerler …..... 9

Şekıl 2.4 Pankreas bezi .....……. 11

Şekıl 2.5 İnsülinin Üretilmesi 12

Şekıl 2.6 B hücresi farklılaşma süreci ve interlökinlerin sürece dahil olması 22

Şekıl 4.1 Kontrol grubunda ve diyabetik hastalarda serum IL-6 seviyeleri..... 42

Şekıl 4.2 ontrol grubunda ve diyabetik hastalarda serum IL-6r seviyeleri……..... 43

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 Tip – 1 ve Tip – 2 Diyabetin etkenlei ……..…..……. 21
Çizelge 2.2 IL-6 üreten hücreler…….....……. 23
Çizelge 3.1 Aşağıdaki tabloda kontrol ve hastaların grubunu incelemek için biyokimyasal kitlerini kullanılmıştır..... 31
Çizelge 3.2 Serum glikoz değerinin ölçülmesinde hekzokinaz yöntemi kullanılmıştır …… 32
Çizelge 3.3 Total kolesterol değerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır (TC555 – TG555 teşhis kitleri)..... 33
Çizelge 3.4 Trigliserit değerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır. (TC555 – TG555 teşhis kitleri)……..…….. 34
Çizelge 3.5 Plazma heparin-manganez ile çökeltilmesinin ardından elde edilen supernat üzerinde serum HDL-kolesterol belirlenmiştir. …… 34
Çizelge 3.6 LDL Kolesteroldeğerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır 35
Çizelge 3.7 Lateks turbimetrik immünoanalizlerle belirlendi (Eiken alb) 36
Çizelge 3.8 İdrar kreatinin prosedür orijinal pikrat reaksiyonunun 37
Çizelge 3.9 Tam kanın hemolizli bir preparatı, İki absorbansın oranı HbA1c yüzdesini verir 37
Çizelge 3.10 İnsülin Hormon için Kan Örneği ve Tipi 38
Çizelge 4.1 Deney grubundaki Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetli hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı katılımcıların numunelerinin analizi sonucunda ede edi edilen sonuç ortalamaları şu şekildedir 41

1. GİRİŞ

Halk arasında şeker hastalığı ya da diyabet olarak da adlandırılan Diabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. Diyabetin vücudun birçok bölgesinde uzun süreli hasara ve fonksiyon kaybına yol açtığı bilinmektedir (Association 2014).

Diyabet, Tip – 1 ve Tip – 2 olmak üzere iki farklı hastalık şeklinde sınıflandırılmaktadır. Tip – 1 diyabet pankreatik β hücrelerinin zarar görmesi neticesinde ortaya çıkarken ve immün sistem ile ilişkilendirilirken (Tripathy and Chandalia 2012), Tip – 2 diyabet, düzensiz ve aşırı beslenme ile hareketsizlik gibi harici etkenlerle gelişmektedir. Toplam diyabet tanıları arasında Tip – 2 diyabet, Tip – 1 diyabete göre daha baskın bir şekilde görülmektedir. Tip – 2 diyabetin toplam diyabet vakaları arasındaki oranı yaklaşık %90 olarak belirlenmiştir (González, Johansson et al. 2009).

Amerikan Diyabet Cemiyeti, diyabet tanısının konması için açlık kan glikozu (kan şekeri) değerinin 126 mg/dL'den daha yüksek olması gerektiğini bildirmektedir. Ayrıca son zamanlarda oldukça popüler ve hayli işlevsel olduğu düşünülen Hemoglobin A1c (HbA1C) testi de tanı koyma kriterleri arasında yer almaktadır. Buna göre HbA1C değerinin % 6,5'tan fazla olması diyabet tanısının koyulmasına dikkate alınmaktadır. Diyabetik ketoasidoz durumu diyabet hastaları için hayati derecede önemlidir bu nedenle diyabet tanısının doğru bir şekilde teşhis edilmesi büyük öneme sahiptir (Usher-Smith, Thompson et al. 2011).

Sitokinler, hücre sinyalleşmesinde önemli olan protein ailesidir. Boyutları yaklaşık olarak 5 – 20 kDa olarak tespit edilmiştir. Sitokinler peptitlerdir ve sitoplazmaya girmek için hücrelerin lipid tabakasından geçemezler. Sitokinlerin immünomodülatör ajanlar olarak otokrin, parakrin ve endokrin sinyalizasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Sitokinlerin hormonlardan farkları üzerine araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir(Garcia-Moran and Kuehn 2017).

Diyabet hastalığının öncülü olan metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili olan interlökinlerin IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-7, IL8, IL-10, IL-12, IL-18, Il-21 ve IL-33 olduğu bildirilmektedir (DeFronzo 2009).

İnterlökin-6 (IL-6), iki potansiyel glikozilasyon bölgesi ve dört sistein kalıntısı olan 184 aminoasitten oluşmaktadır (Hirano, T. vd., 1986). IL-6 vücudun farklı hücreleri tarafından üretilmekte (Horii, Y., vd, 1988) ve bağışıklık sistemi (Muraguchi, A. vd., 1981), hemtopoez (Ikebuchi, K. vd., 1987), akut faz reaksiyonları (Gaulde, J. vd., 1987) ve sinir sistemi (Satoh, T. vd., 1988) üzerinde etkili olmaktadır. IL-6'nın ilişkili olduğu hastalıkları şu şekilde sıralamak mümkündür: Multipl miyelom / plazmasitom (Kawano, M. vd., 1988). Castleman Hastalığı (Kishimoto, 1989). Lennert Lenfoması (Shimizu vd., 1988), Poliklonal B Hücresi Aktivasyonu ve Otoimmün Hastalıklar (Hirano, T. vd., 1987).

Bu çalışmada, bazı biyokimyasal belirteçler ve interlökin-6 arasındaki Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetes mellitus gelişim riskinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla bu çalışma kapsamında bir dizi deneysel çalışma gerçekleştirilmiş ve sonuçları paylaşılmıştır. Çalışmada yürütülecek Irak'ın Anbar şehrinde Feluje araştırma ve uygulama hastanesinin biyokimya anabilim dalı laboratuvarının imkanlarından yararlanılmıştır. Çalışmamızda, 60 adet Tip – 1 diyabet tanısı konmuş katılımcı, 60 adet Tip – 2 diyabet tanısı konmuş katılmıcı ve 60 adet sağlıklı katılımcıdan oluşan kontrol grubundan alınan numuneler tahlil edilerek sonuçlar açıklanmıştır.

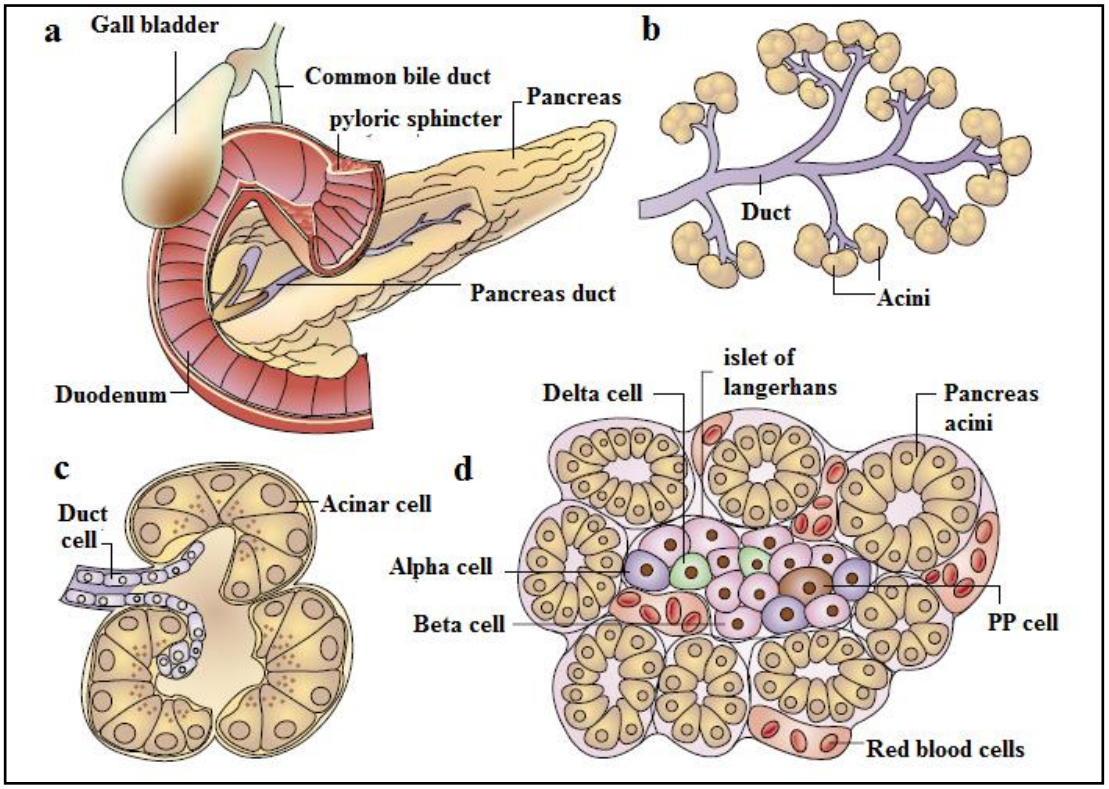
Yürütülen deneysel çalışmalarda, katılımcılardan kan ve idrar numuneleri alınmış olup, bu numuneler üzerinde gerçekleştirilen tahliller ve çalışılan biyobelirteçler detaylı olarak deney kısmında bildirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

Diyabet, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetin beraberinde getirdiği kronik hiperglisemi, bilhassa gözler, böbrekler, sinir sistemi, kalp ve kan damarları üzerinde oluşan uzun süreli hasarlar ve fonksiyon yitimi ile ilişkilidir (Association 2014).

Diyabet gelişiminde çeşitli patajonik süreçlerin yer aldığı bilinmektedir. Bunlar, pankreatik (Şekil 2.1) β hücrelerinin insülin eksikliğine bağlı otoimmün yıkımından insülin etkisine dirence kadar uzanan sonuçları içeren anomalilikler şeklinde kendini göstermektedir. Diyabete, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anomalilerin temeli, hedef dokular üzerinde insülin etkisinin yitimidir. Yetersiz insülin etkisi, hormon etkisinin karmaşık yolaklarındaki bir ya da daha fazla noktada insüline yönelik duyarlılığın azalması ve kaybı, insülin sekresyonunda ve dokuların insülin sekresyonuna yanıtında ortaya çıkan anomali durumudur. İnsülin sekresyonunda görülen bozulma ve insülin hormonunun etkisi mekanizmasındaki bozulma genellikle aynı hastada birlikte görülmektedir. Ancak bunlardan hangisinin hipergliseminin birincil faktörü olduğu genellikle belirlen ememektedir (Kızıltaş, Arslan et al. 2016).



Şekil 2.1 Pankreasın ekzokrin ve endokrin içeriğidir. a) Genel pankreas anatomisi, b)Ekzokrin pankreas, c) Tek bir asini, d)Ekzokrin doku içerisine gömülü adacık (Bardeesy N, vd., 2002).

En göze çarpan hiperglisemi belirtileri; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görme olarak sıralanabilir. Kronik hiperglisemiye, bazı enfeksiyonlara yönelik yatkınlıklar ile bu enfeksiyonların ortaya çıkması da eşlik edebilir. Kontrolsüz diyabetin akut ve hastanın yaşamını tehdit eden sonuçları ise ketoasidozlu hiperglisemi veya non-ketotik hiperosmolar sendrom olarak sayılabilir .

Diyabetin uzun vadeli komplikasyonları arasında potansiyel görme kaybının söz konusu olduğu retinopati, böbrek yetmezliğine yol açan Nefropati, ayak ülseri, ampütasyon ve charcot eklemi hatalığı riskini beraberinde getiren periferik nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardivasküler semptomlar ile cinsel işlev bozukluklarına neden olan otonom nöropati gibi durumları saymak mümkündür. Ayrıca diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler hastalık insidansında artışın söz konusu olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte diyabetin bir endikasyonu olarak hipertansiyon ve lipoprotein

metabolizmasında anomali de diyabetli hastalarda sıklıkla görülmektedi (Frei, Leist et al. 1988). Diabetes Mellitus, tip – 1 ve tip – 2 olmak üzere iki farklı türde tanılanmaktadır.

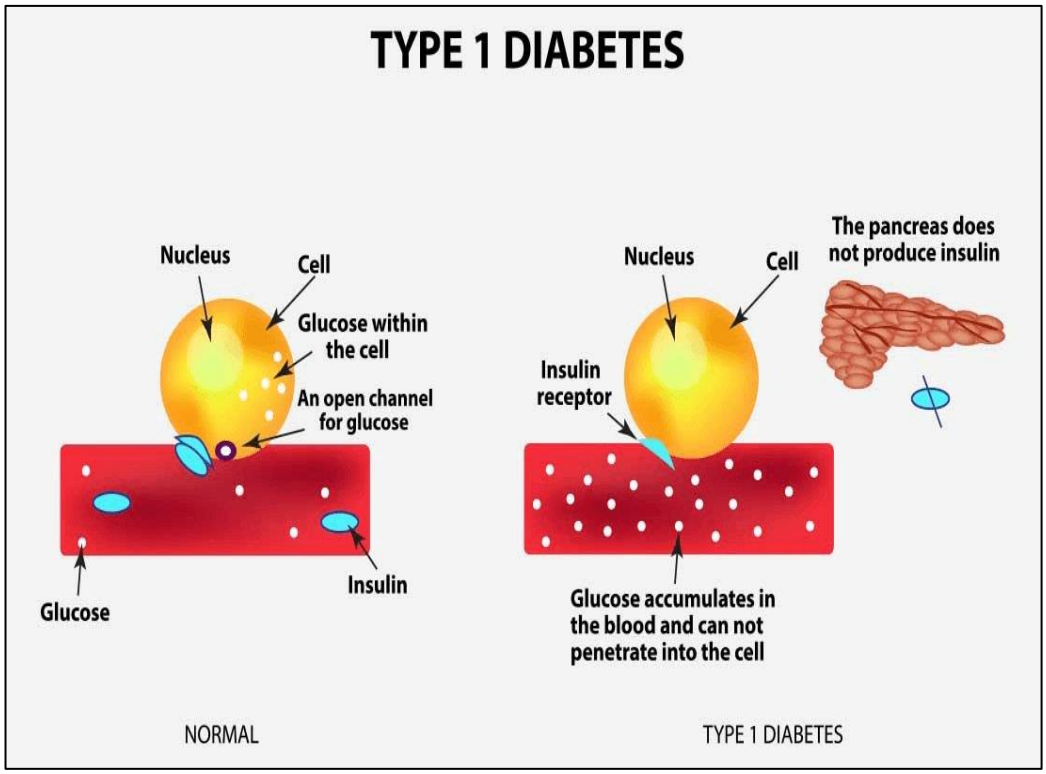
2.1.1 Diabetes Mellitus Tip – 1

Tip-1 Diyabetin doğrudan immün sistem aracılığıyla olmasa da, insülin üreten pankreatik β hücrelerinin tahribatı ile tetiklendiği düşünülmektedir. Bu durum doğal olarak bağışıklık sistemi unsurları ile ilişkilendirilmektedir (Bluestone, Herold et al. 2010).

Yakın bir geçmişe kadar Tip-1 diyabet hastalığının çocuklarda ve ergenlerde görülen bir hastalık olduğu düşünülmekte idiyse de, günümüzde bu hastalığın semptomatik başlangıcı için yaş faktörü artık kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülmemektedir (Leslie 2010).

Polidipsi, polifaji, poliüri ve hiperglisemi çocuklarda, ergenlerde ve görece daha az da olsa yetişkinlerde tanı koymak için yeterli sebepler olarak kabul edilmektedir. Ekzojen insülin replasmanına duyulan elzem ihtiyaç ve yaşam boyu sürecek tedavi tip-1 diyabetin ayırt edici özelliğidir (Atkinson, Eisenbarth et al. 2014).

Tip-1 Diyabet tanısı her yaşta konuluyor olsa da bu hastalık, sıklıkla çocukluk çağında görülen ve çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biridir (Gale 2005). Öyle ki hastalık genellikle 5 – 7 yaş aralığında tanılanmakta ve sıklıkla bu yaşlar ile ergenlik döneminin başlangıcında görülmektedir (Harjutsalo, Sjöberg et al. 2008). Tip -1 Diyabet tanısı göreceli olarak erkeklerde ve erkek çocuklarda daha yaygındır (Östman, Lönnberg et al. 2008). Tip – 1 Diyabet insidansı ve prevelansı global ölçekte önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu bağlamda hastalık dağılımının dünya üzerinde ülkelere göre heterojen bir yapıda olduğunu söylemek mümkündür (Maahs, West et al. 2010).



Şekil 2.2 Bağışıklık sisteminiz pankreastaki beta hücreleri diye adlandırılan hücreleri yıkıma uğrattığında ortaya çıkan durum Tip 1 diyabettir. Tip 1 diyabet başladıktan sonra ömür boyu tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır (Etilerhastanesii 2018).

Tip – 1 Diyabet (Şekil 2.2) vakalarının çoğu otoimmün kaynaklı olmasa dahi bir şekilde bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilmektedir. Hastalarda genellikle patogenezde immünolojik bir katkının söz konusu olduğu bilinmektedir. Buna örnek olarak, otoantikorlar veya bağışıklık yanıtlarını kontrol eden genler verilebilir. Ancak, Tip – 1 Diyabet tanısı konmuş hastaların tamamında bu belirtilerin tespit edilmediği de bilinmektedir. Bu bağlamda Tip – 1 Diyabet kendi içinde Tip – 1A ve Tip 1B olarak ikiye ayrılarak ele alınmaktadır. Tip – 1A diyabet, otoimmün kökenli Tip – 1 Diyabettir ((Eisenbarth 2007); (Gianani, Campbell-Thompson et al. 2010). Tip – 2A diyabet ise spesifik patogenezi belirsiz olan ve Tip – 1A Diyabet tanısı konulmuş hastalardan geri kalanlarını temsil eden idiyopatik diyabettir. Tip – 1 Diyabet tanısı konulmuş hastaların yaklaşık %70 – 90'ı kendi kendine reaktif otoantikorların görüldüğü immünolojik kökenli Tip – 1A diyabet olarak sınıflandırılmaktadır ((Gianani, Campbell-Thompson et al. 2010); (Graham, Sutherland et al. 2012).

Her ne kadar günümüzde Tip – 1A ve Tip – 1B diyabet çeşitleri sınıflandırılması söz konusu olsa da bu alt gruplandırma terimlerinin kullanımı yeterince yaygın değildir.

Tip – 1 Diyabet tanısını zorlaştıran etmenler de söz konusudur. Bunların başında, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülme insidansı artan obezite problemi gelmektedir. Ayrıca, göç ve sosyal değişikliklere bağlı olarak genetik katkıların çeşitlenmesi de Tip – 1 Diyabet tanısını zorlaştıran unsurlar arasındadır (Wilkin 2009).

Tip – 1 Diyabet pataogenezi hususunda üzerinde durulan iki kavram söz konusudur. Bunlardan ilki, Tip – 1 Diyabete dair metabolik bozukluğun insülin salgılayan pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklandığı düşüncesi iken ikincisi, uzun süreli kronik rahatsızlıktan mustarip hastalarda pankreasın insülin üreten hücrelerden yoksun olması ve kalan β hücrelerinin rejenerasyonundan kaynaklandığı düşüncesidir (In't Veld 2011);(Butler, Meier et al. 2007).

2.1.2 Tip – 2 Diabetes Mellitus

Tip – 2 Diyabet; düzensiz veya aşırı beslenme ile hareketsizlik neticesinde aşırı kilo alımı ya da obezite ile insülin direcinin oluşumu neticesinde, pankreatik adacık hücrelerinin yeterli insülin salgılayamamalarının neden olduğu hiperglisemi ve değişen lipit metabolizması ile karakterize vücudun yakıt homoeostazının metabolik bir hastalığıdır. Tip – 2 Diyabet insidansı günümüzde hızla artmaktadır ve küresel bir tıbbi sorun haline gelmiştir. Vücudun bir çok organı üzerinde neden olduğu yıkıcı ve onarılamaz hasarlar nedeniyle kişinin hayatını hayli olumsuz etkilemektedir. Bu hastalığın artık neredeyse bir pandemiye benzetmek yanlış olmayacaktır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2019 yılında 20 – 79 yaş aralığındaki yetişkinlerin yaklaşık 463 milyonunun Tip – 2 Diyabet tanısı ile hayatını devam ettirdiği bildirilmekte ve bu rakamın 2045 yılında 700 milyona erişeceği tahmin edilmektedir. Yine aynı kaynağa göre, çoğu ülkede Tip – 2 diyabetin görülme sıklığının günden güne arttığı bildirilmektedir. Tip – 2 Diyabet tanısı konmuş

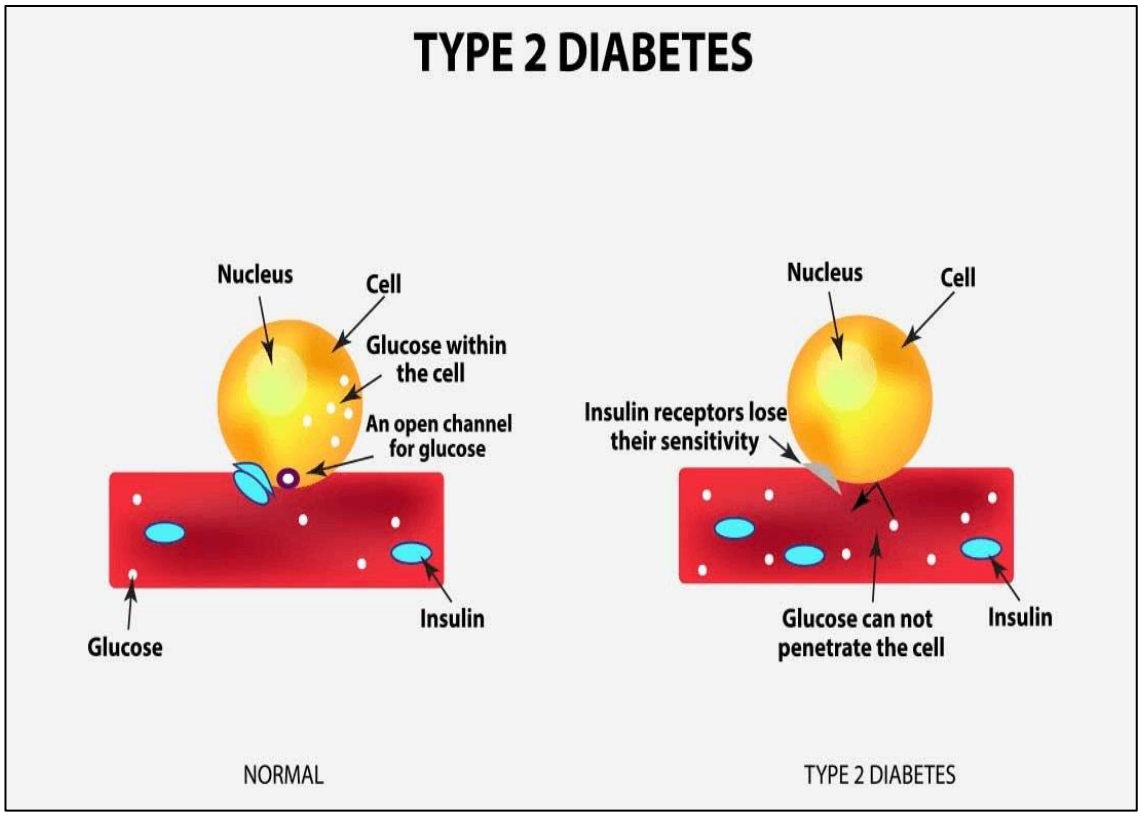
yetişkinlerin %79'u düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Dünya genelinde 65 yaş üzerindeki her 5 bireyden 1'ine Tip – 2 Diyabet tanısı konulmaktadır. Bununla birlikte, diyabet hastalarının yarısına henüz tanı konulmadığı düşünülmektedir. Tip – 2 Diyabet, 2019 yılında dünya genelinde 4,2 milyon kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Ayrıca belirtmek gerekir ki, 2019 yılı verilerine göre dünyada 374 milyon kişi Tip – 2 Diyabet için risk grubunda tanımlanmıştır (Yuen, Saeedi et al. 2019).

Tip – 2 Diyabet, Tip – 1 Diyabete göre diabetes mellitus hastalığının baskın formunu oluşturmaktadır Öyle ki diabetes mellitus vakalarının yaklaşık %90'ı Tip – 2 Diyabet olarak tanılanmıştır (Gonzalez vd., 2009) Tip – 2 Diyabet prevelansındaki artışın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde oran %69 iken gelişmiş ülkelerde bu oranın %20 olduğu görülmektedir. (Shaw, J. E. vd., 2010) Tip – 2 Diyabetin gelişmekte olan ülkelerdeki hızlı artışının nedeni Tip – 2 Diyabetin ortaya çıkmasındaki temel etkenlerle örtüşmektedir. Bu nedenler, yetersiz fiziksel aktivite, aşırı ya da düzensiz beslenme, aşırı kilo ve obezite olarak sıralanabilir (Chan, Malik et al. 2009).

Genetik ve epigenetik olarak duyarlı kişilerde Tip – 2 Diyabet gelişimini tetikleyen birincil patojenik olay aşırı beslenmedir. Kronik hale gelen aşırı beslenme neticesinde obezite gelişmekte ve bununla birlikte Tip – 2 Diyabet kaçınılmaz hale gelmektedir (1967); (DeFronzo 2009). Aşırı beslenme neticesinde oluşan Tip – 2 Diyabet ile birlikte, pankreatik adacık hücrelerinde işlev bozukluğu, glukagon sekresyonunda artış, inkretin yanıtında azalma, subkütan yağ dokusunda kontrolsüz artış, hipoadiponektinemi, yağ dokularında enflamasyon, endojen glikoz üretiminde artış, periferik insülin direnci gelişimi gibi olumsuz etki ve sonuçlar görülmektedir . Bununla birlikte, karaciğer, kalp, iskelet kasları, pankreas gibi organ ve sistemlerde yaygın doku hasarı da görülmektedir (1971).

Tip – 2 Diyabet (Şekil 2.3) gelişimi, pankreatik adacık hücre fonksiyonunun bozulmasına ve insülin tedavisi ihtiyacına yol açabilir. Yukarıda yer verilen fonksiyonel bozukluklar ve sağlık problemlerinin Tip – 2 Diyabet tanısı konmuş

hastalarda dağılımı heterojendir. Her ne kadar bu temel metabolik problemler Tip – 2 Diyabet tanısı konmuş kişilerde sıklıkla görülüyor olsa da çevresel faktörler, gebelik durumu, yaş gibi unsurlar da bu işlevsel bozuklukların şekillenmesinde etkilidir (Chan, Malik et al. 2009).



Şekil 2.3 Tip 2 diyabet belirtileri dikkatinizi çekmeyecek kadar belirsiz olabilir. Tip 2 diyabetin işaretleri ve belirtileri genellikle yavaş ilerler (Eisenbarth 2007).

Tip – 2 Diyabetin yaşam tarzı, hatalı beslenme ve hareketsizlik gibi dışsal etkilerin yanı sıra kalıtımsal etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Birinci dereceden akrabalarında Tip – 2 Diyabet gelişimi görülen bireylerde bu hastalığın kalıtımsal şekilde ortaya çıkmak ihtimali %50'den fazladır (Herder, C. ve Roden, 2011) Ayrıca, yapılan genetik çalışmalar Tip – 2 Diyabetle ilişkili lokus sayısının 40'tan fazla olduğunu ortaya koymaktadır (Voight, Scott et al. 2010); (Strawbridge, Dupuis et al. 2011).

Genetik etkilerin yanında, yüksek enerjili bir diyet ve yetersiz bir fiziksel aktiviteye dayalı batılı yaşam tarzı, obeziteyi ve buna bağlı olarak Tip – 2 Diyabet hastalığını küresel çapta adeta bir salgın haline getirmektedir. Günümüzde kent popülasyonunda aşırı kilo, obezite ve diyabet oranlarının çarpıcı bir şekilde arttığı görülmektedir (Yamauchi, Hara et al. 2010). Ayrıca, düşük enerjili, yüksek lifli gıdalar ile beslenen kişiler ile yüksek şeker ve yağ içerikli enerji yoğun işlenmiş gıdalarla beslenen kimseler arasında Tip – 2 Diyabet geliştirme riski arasında da büyük bir fark görülmektedir (Cho, Chen et al. 2012).

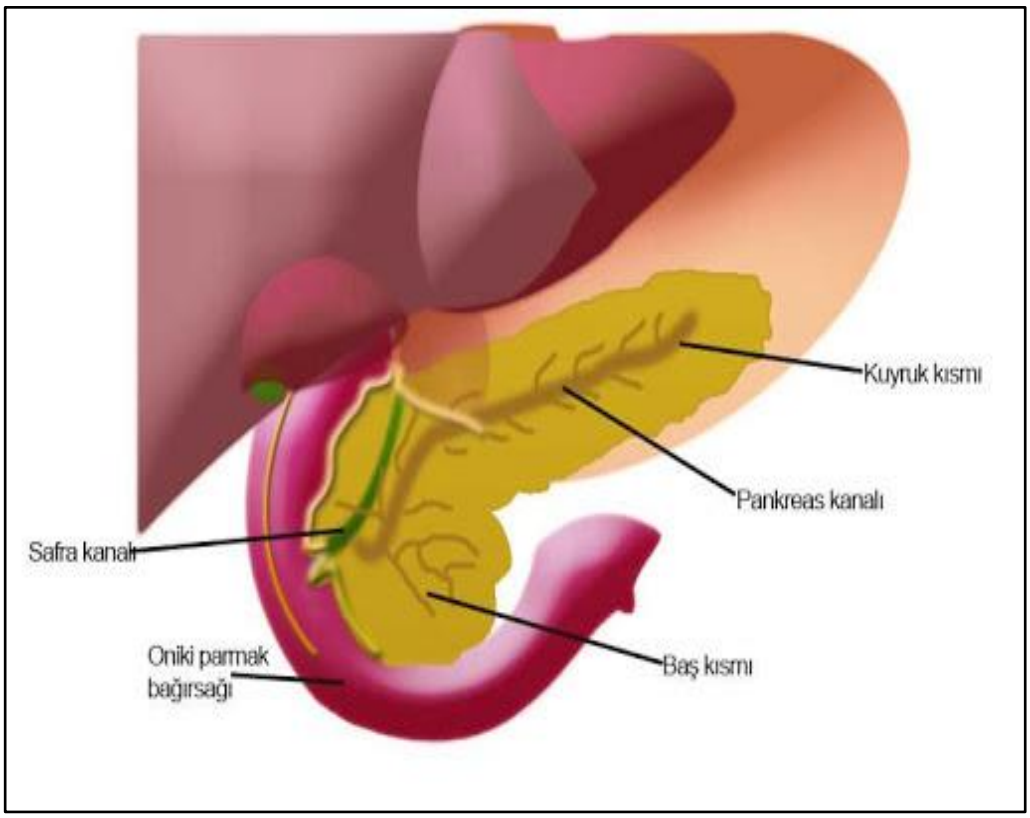
2.1.3 Tanı

Diyabet tanısı konması için, açlık kan şekerinin 126 mg/dL değerinden daha yüksek olması gerekmektedir. Bununla birlikte hiperglisemi semptomu olarak değerlendirilen ve oral glikoz tolerans testi için 200 mg/dL değeri ve daha yüksek değerler de diyabet tanısının konması için yeterlidir (McCarthy 2010).

Ayrıca 3 aylık HbA1C değerinin %6,5 değerinin üstünde olması da diyabet tanısının konması için bir başka kriter olarak belirtilmektedir. Tip 1 tanıyı standartlaştırmaya yönelik çabalara rağmen, nedenleri ve tipolojisi belirsizliğini korumaktadır. Özellikle yetişkinler arasında tip 1 ve tip 2 diyabet tanısının ayrımı kimi hallerde zor olabilmektedir. Tip 2 diyabet tanısı konan yetişkinlerin yaklaşık %5 – 15'inde adacık otoantikoları bulunan Tip-1 diyabetin varlığı söz konusu olabilir (Tabassum, Chauhan et al. 2013). Bu gibi durumlarda, Tip – 1 Diyabet vakalarının yaklaşık %50'si Tip – 2 Diyabet olarak tanılanabilmekte ve bu da Tip – 1 Diyabeti insidansının yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır. Tip – 1 ve Tip – 2 Diyabet hastalıklarının doğru teşhisi hayati önem taşımaktadır. Öyle ki iki durum arasında diyabetik ketoasidoz durumu hastanın hayatı için ayırt edici bir öneme sahiptir (Bonnefond, Froguel et al. 2010).

2.1.4 İnsülin Hormonu

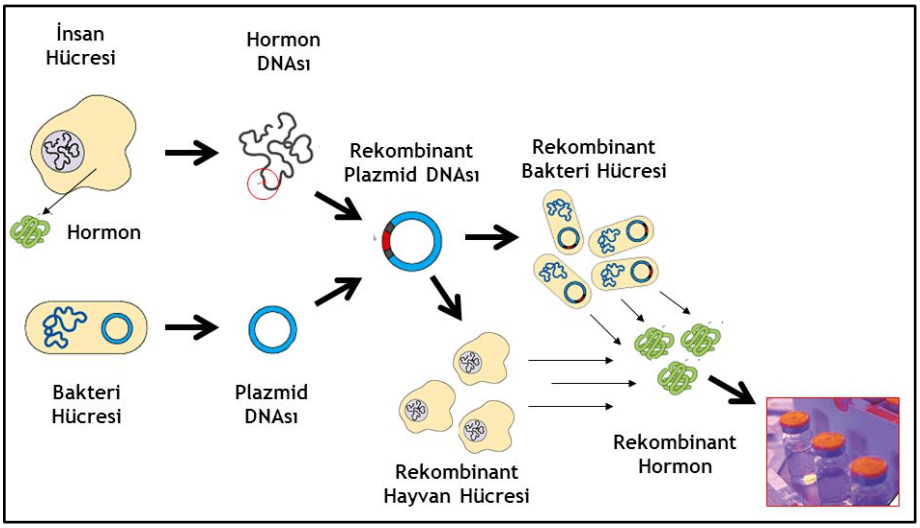
İnsülinin görevini anlayabilmek için öncelikle, vücudumuzun fonksiyonlarını yerine getirirken gerekli olan enerjiyi nasıl sağladığını kısaca bilmemiz gerekir. İnsülin hormonu pankreastan (Şekil 2.4) salınmaktadır ve pankreas iki farklı bileşenden oluşmaktadır. İlki sindirim enzimleri üreten ve bu enzimleri duodenuma salgılayan asinar hücreleri ve ikincisi kan dolaşımına çeşitli hormonlar salgılayan Langerhans adacıklarıdır (Şekil 2.5). Pankreasın bir ila iki milyon adacık içerdiği bilinmektedir (Ingelsson, Langenberg et al. 2010).



Şekil 2.4 Pankreas Bezi (Kishimoto 1989).

Her bir adacık yaklaşık 200 mikron çapındadır ve adacıkların toplam kütlesipankreas kütlesinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Langerhans adacıkları yüksek oranda vaskülarizedir ve her adacık hücresi bir kılcal damarın yakınında bulunmaktadır. Her adacıkta en az dört farklı hücre tipi bulunmaktadır ((Bishop 2020); (Fody and Schoeff 2013). Tipik bir Langerhans adacığının yaklaşık %20'sini oluşturan alfa

hücreleri, glukagon hormonu salgılar. Bir Langerhans adacığının yaklaşık %75'ini oluşturan beta hücreleri ise insülin hormonu salgılar. İnsülin ve glukagon tersinir olarak çalışır. İnsülin hormonunun salgılanması ile birlikte kandaki glikoz seviyesi düşerken glukagon salgısı ile kandaki glikoz seviyesi yükselir. Delta hücreleri hem insülin hem de glukagon salgılanmasını inhibe eden somatostatin hormonunu salgılar. PP hücreleri ise pankreatik polipeptit hormonu salgılanmasında etkilidir. Kandaki glikoz konsantrasyonu insülin hormonunun etkisi ile sabit bir seviyede tutulmaya çalışılır ancak buna karşın glukagon ve somatostain hormonları önemli ölçüde modüle edici niteliktedir (Libermann and Baltimore 1990, Bolin, Verity et al. 1995).



Şekil 2.5. insülinin üretilmesi (Gruol and Nelson 1997)

2.1.5 Diyabetin Nedenleri ve İnsülin Hormonu

Yukarıda belirtildiği üzere, Tip – 1 Diyabetin kalıtımsal olduğu bilinmektedir. Tip – 1A ve Tip – 1B olarak iki farklı sınıflandırmaya tabi tutulan Tip – 1 Diyabette sırasıyla immünolojik ve idiyopatik özellikler görülmektedir. Yine yukarıda belirtildiği şekilde, Tip – 2 Diyabette kalıtımsal etkiler söz konusu olsa da genellikle hatalı ve aşırı beslenme, kontrolsüz diyet, hareketsiz yaşam, çevresel faktörler gibi unsurlar hastalığın birincil nedenleri olarak değerlendirilmektedir (Planck, Dang et

al. 1992)Belirtmek gerekir ki, Frederick Banting ve Charles Bent'in 1920'lerin başlarında insülini keşfetmesinden günümüze kadar geçen süreçte insülin hormonunun etkileri ve kandaki glikoz seviyesinin kontrol mekanizmaları hakkında çok sayıda araştırma yapılmış ve bu konuda hayli fazla bilgi edinilmiştir (Matsuguchi, Okamura et al. 1990)

Sağlıklı bireylerde glikoz konsantrasyonu genellikle 100 mililitre plazma başına 115 miligramdan azdır ancak diyabet hastalarında bu miktar daha yüksektir ve ciddi vakalarda glikoz konsantrasyonunun 1000 miligrama ulaştığı bilinmektedir (Sterneck, Kaplan et al. 1996). Diyabet hastaları, karbonhidratların sindirim sistemine katılmalarının hemen ardından kandaki fazla glikozun ortadan kaldırılması ile ilgili sorun yaşadıkları için ve bu süreç uzun sürdüğü için glikoz tolerans testi ile kolayca diyabet tanısı konulabilir. Standart olarak oral yolla yapılan glikoz yüklemesinin ardından bir ila iki saat içerisinde periyodik olarak kandaki glikoz konsantrasyonu ölçülür ve böylece diyabet tanısı konulur. Sağlıklı bireylerde kan şekeri iki saat içerisinde temel seviyelere dönerken, diyabet hastalarında kan şekeri değeri yükselmeye devam eder ve normale dönmesi uzun zaman alır (Schwab, Siegall et al. 1991).

Bir gıdanın sindirime katılmasını takiben sağlıklı bir bireyin beta hücreleri kan dolaşımına daha fazla insülin salgılayarak kan şekeri seviyesindeki yükselmeye yanıt verir. İnsülin, hedef hücrelerin yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlerle etkileşime girerek vücudun çeşitli organlarına ulaşır. Hormonun reseptörlere bağlanması, hücrelerde glikozun daha fazla alınmasına neden olan ve glikozun metabolik enerjiye dönüştürüldüğü veya glikojen ya da yağ olarak depolandığı bir dizi biyokimyasal tepkime başlatır (Wilcox 2005).

Bu biyokimyasal süreç esnasında ortaya çıkan ya da süreci etkileyen patolojik unsurların pankreas, kan ve periferik dokular gibi yerlerde anormal glikoz metabolizmasına yol açabileceği bilinmektedir. Örneğin, pankreasın beta hücreleri yeterli insülin üretemezse veya kan dolaşımında insülin antagonistleri varsa veya vücudun periferik dokuları insüline düzgün bir tepki vermezse kandaki glikoz

konsantrasyonu yükselir. Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarında görülen nedensel etkiler daha farklı bir boyutta değerlendirilebilir. Çoğu komplikasyondan biri, kılcal damarların duvarlarını çevreleyen bazal membranların zarlarına görülen kalınlaşmadır. Bu kalınlaşmanın zayıf periferik dolaşıma neden olduğuna ve dolayısıyla çoğu diyabet hastasının birden fazla organın rahatsızlığından muzdarip olmasına neden olduğuna inanılmaktadır (Wilcox, G., 2005).

Diyabetin beraberinde getirdiği komplikasyonlara yol açan patolojik süreçleri açıklamak için birtakım hipotezler ortaya atılmıştır. Bir hipoteze göre, diyabet hastalarında hücrelerin erken yaşlandığı ve bu nedenle hastaların yaşlandıklarında görülmesi beklenen organ işlevlerine dair kayıpların ve bozuklukların çok daha erken yaşlarda görüldüğü ifade edilmektedir (Deniz, Adem et al. 2012). Bir başka hipoteze göre, sorbitol gibi glikozun spesifik metabolik ara maddelerinin, sinirler ve göz merceği gibi dokularda yüksek konsantrasyonlarda biriktiği bildirilmektedir (Mohsen, Zaidan et al. 2016).Üçüncü bir hipoteze göre ise, kandaki yüksek glikoz konsantrasyonu, glikoz moleküllerinin glikozilasyon olarak bilinen reaksiyonları oluşturduğunu ifade etmektedir. Glikozilasyon, glikoz moleküllerinin hücresel proteinlerin amino grupları ile kimyasal bağlar oluşturması ile sonuçlanan biyokimyasal bir süreçtir. Glikozilasyon, ilk olarak diyabet hastalarının kanında glikolize hemoglobin (Hemoglobin A1c/HBA1C) formlarının alışılmadık derecede yaygın olduğunun tespit edilmesi ile fark edilmiştir (Zaidan and Al-Saadi).Bir çok araştırmacı, göz, sinirler ve kan damarları gibi diğer dokulardaki proteinlerin diyabetiklerde diyabetik olmayanlardan çok daha fazla glikozile olabileceği hususunda hemfikirdir.

Bu hususta, üzerinde durulması gereken problemin, bütün bu biyokimyasal sorunlar neticesinde ortaya çıkan metabolik değişimlerin ve yüksek konsantrasyondaki glikozun neden olduğu diğer problemlerin, kan damarlarının bazal membranlarının kalınlaşmasından ve diyabetin diğer uzun süreli komplikasyonlarından ne denli sorumlu olduğudur. Diyabetin doğası ve uzun süreli komplikasyonları hakkında farklı ve sıklıkla çelişen bulgular, birçok kişinin homojen yapılı tek bir hastalıktan değil,

sonuçta diyabetin hepsinde glikoz konsantrasyonunun yükselmesi ile tanımlanan heterojen bir hastalık grubu olduğunu ortaya koymuştur(Association 2014).

Gerçekten de klinik kanıtlar temelinde iki ana tip diyabet olduğunu söylemek mümkündür. Bunlar çocukluk döneminde başlayan diyabet ve yetişkinlik döneminde başlayan diyabet ya da bir başka ifade ile Tip – 1 Diyabet ve Tip – 2 Diyabet olarak adlandırılır. Her iki tip diyabette de uzun süreli komplikasyonlar gelişebilir, ancak bireyler arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir (Association 2014).

Yetişkinlik döneminde başlayan Tip – 2 Diyabet, tüm vakaların yaklaşık %90'ından fazlasını temsil eden çok daha yaygın bir tiptir. Çoğu zaman 40 yaşın üzerindeki ve aşırı kilolu insanlarda görülür. Ancak günümüzdeki olumsuz alışkanlıkların artması ile birlikte diyabetin başlangıç yaşı da düşme eğilimine girmiştir ve ergenlik dönemini henüz tamamlayan kişilerde dahi görülmektedir. (Wu, Ding et al. 2014).Bu tip diyabetin başlangıcı yavaştır ve pankreastaki patolojik değişiklikler her zaman belirgin değildir. Ayrıca, yetişkinlik döneminde başlayan Tip – 2 Diyabetin klinik belirtileri genellikle hafiftir ve kandaki yüksek glikoz seviyeleri genellikle sadece diyetle kontrol edilebilir. Diyabet, geleneksel olarak insülin eksikliğinin neden olduğu bir durum olarak görülse de yetişkinlik döneminde başlayan Tip – 2 Diyabette bir çok vakada diyabetin kandaki insülin hormonunun yeterli olduğu ya da fazla olduğu görülmektedir (Association 2014).

Tip – 2 Diyabetin başlangıcına dair açıklamalar ortaya koyan farklı hipotezlerden söz etmek mümkündür. Bu hipotezler arasında en dikkat çekici çalışmalardan biri Ulusal Artrit, Metabolizma ve Sindirim Hastalıkları Enstitüsü kapsamında Jesse Roth ve Ronald Kahn tarafından yürütülen bir çalışmadır. Roth ve Kahn, 1979 Bu çalışmada, radyoaktif olarak etiketlenmiş insülin moleküllerinin hedef hücrelerine bağlanma kapasitesi ölçülmüş ve Tip – 2 Diyabet tanısı konmuş obez hastalarda insülin reseptörlerinin sayısının azaldığı gösterilmiştir. Ancak hastalara kilo vermelerini sağlayan bir diyet uygulandığında, insülin reseptörlerinin sayısının normale döndüğü gözlenmiştir. Roth ve Kahn, obezite ile ilişkili artan gıda alımının başlangıçta kan dolaşımına aşırı miktarda insülin salgılanmasının gerçekleştirildiği savı öne

sürülmüştür. Salgılanan insülin, daha sonra hedef hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayısının azaltmak için bir tür negatif geri besleme işlemi yoluyla etki etmektedir. Reseptörlerdeki bu azalmanın, hücreleri insüline daha az duyarlı hale getirdiği ve bu nedenle glikoz kullanma yeteneğinin azaldığı düşünülmektedir (Association 2014).

Çocukluk döneminde başlayan yani Tip – 1 Diyabet ise Tip – 2 Diyabete göre daha nadir tanılanmaktadır. Genellikle 20 yaşın altındaki kişilerde gelişir ve başlangıcı daha anidir. Hastalık, pankreastaki beta hücrelerinin sayısında belirgin bir düşüş ile karakterize edilir, bu da insülin eksikliğine ve kandaki glikozun yükselmesine neden olur. İnsülin eksikliği, vücudun yağ rezervinin bozulmasını hızlandırır ve buna bağlı olarak ketonların ve organik asitlerin üretiminde olağandışı bir artış görülür. Bu metabolitler, kanın pH'ını düşürerek diyabetik ketoasidoz olarak bilinen ve ölümle sonuçlanabilecek bir durum üretir (Atkinson, Eisenbarth et al. 2014). Kan şekeri seviyesini düzenlemek için insülin enjeksiyonları gerektiğinden, genellikle daha şiddetli olan bu diyabet şekline insülin bağımlı diyabet denir. Bu tür diyabetin nedeni hakkında bilimadamları genel bir uzlaşı üzerinde hemfikir olmuş değildir. Ancak buna karşın, beta hücrelerinin sayısındaki azalma ve insülin seviyelerindeki düşüş birincil nedenin beta hücre seviyesi olduğunu düşündürmektedir. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiye dair elde edilen ipuçları bu hastalığın nedenlerinin anlaşılması için önem taşımaktadır (Wilcox, 2005; (Association 2014).

Uzunca bir zamandır, Tip – 2 Diyabetin, kalıtımsal olarak ortaya çıktığı ve aile bireyleri arasında bu hastalığın tanısının konduğu kişiler olan bireylerde Tip – 2 Diyabet geliştirme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Buna karşılık, Tip – 1 Diyabette kalıtımsal nitelik fikri genellikle yaygın değildir. Öyle ki Tip – 1 tanısı konmuş bir ebeveynin çocuğunun da Tip – 1 diyabet hastası olma ihtimali hayli düşüktür (Abdel-Moneim, Bakery et al. 2018). Bununla birlikte, diyabet kriterleri çeşitliliği nedeniyle ve diyet, obezite, yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi değişkenler her zaman dikkate alınmadığından dolayı farklı diyabet formlarının geliştirilme riskinin belirlenmesi oldukça zordur (Haller, Gitelman et al. 2015). Ayrıca, aynı aile bireyleri genellikle aynı diyeti uyguladığından ve aynı çevreyi paylaştığından dolayı, belirli bir

ailede yüksek diyabet insidansı faktörlerinin rol oynadığının kanıtlanması da bir zorunluluk teşkil etmemektedir (Needell and Zipris 2016).

Diyabetin genetik nedenleri ya da kalıtımsal özellikleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu bağlamda aynı genleri paylaşan tek yumurta ikizleri üzerine bir dizi çalışma yapılmıştır. Diyabetin yalnızca kalıtımsal özelliklerden kaynaklanması halinde tek yumurta ikizlerinden birinde diyabet görülmesi halinde diğer ikizde de diyabetin gelişmesi beklenmektedir. Bu bağlamda 1970'li yıllarda David A.Pyke tarafından bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışma 100'den fazla ikiz üzerinde gerçekleştirilmesi nedeniyle şimdiye dek çalışılan en büyük çalışma olarak bilinir. Yapılan bu çalışmada, 50 yaşından sonra ikizlerden birinde diyabet gelişiminin gözlenmesi halinde takip eden iki ila üç yıl içerisinde diğer ikizde de diyabet gelişiminin gözlendiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte ikizlerden birinde diyabet gelişiminin 40 yaşından önce görülmesi halinde bu olasılık %50'ye düşmektedir. Bu çalışmada ulaşılan dikkat çekici bir nokta ise, 50 yaşın üzerindeki ikizlerin çoğunda insüline bağımlı olmayan diyabet görülürken, 40 yaşın altındakilerin çoğunda insüline bağımlı diyabet gözlenmiş olmasıdır (Rogers, Kim et al. 2017).

Diyabet genetiğinde farklı bir yaklaşım, diyabet ve histo-uyumluluk antijenleri arasındaki ilişkinin araştırılması ile ortaya çıkarılmıştır. Hücre çekirdeğine sahip tüm vücut hücrelerinin yüzeyindeki bu antijen proteinler, bir kişiden başka bir kişiye nakledilen dokunun yabancı olarak tanımlanmasından ve alıcının bağışıklık sistemi tarafından bu dokunun reddedilmesinden sorumludur. İnsanlarda histo-uyumluluk antijenlerine HLA sistemi adı verilmektedir. HLA antijenlerini kodlayan genler, 6 numaralı kromozomdadır ve A,B,C, ve D olarak adlandırılan, kromozom boyunca uzanan dört lokasyona sahiptirler. Belirli bir lokustaki genler her zaman aynı değildir ve alel olarak her genin farklı formlarına atıfta bulunulmaktadır. Bir birey, belirli bir lokusta, her bir ebeveynden gelen iki farklı alel içerebilir. HLA sisteminde her iki alel, laboratuvar testleri ile tanımlanabilen ve transplantasyon için dokuların tiplendirilmesi için temel oluşturan hücre yüzeyi proteinleri olarak ifade edilir. Bazı HLA antijenlerinin spesifik hastalıkları olan kimselerde beklenenden çok daha yüksek sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Örneğin, ankilozan spondilit olarak bilinen

omurganın deformitesini geliştirme riskinin HLA Antijeni B27 taşıyan kişilerde yüz kat fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, HLA antijenleri ve diyabet arasındaki ilişkinin de incelenmesi hastalığın anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Bu doğrultuda yapılan bir çalışma (Kahaly and Hansen 2016). HLA antijenlerinden B8 ve B15'in diyabet hastalarında sağlıklı insanlara göre iki ila üç kat daha sıklıkla görüldüğünü ortaya koymuştur. Yine bu çalışmada, HLA antijenlerinin artan sıklığının Tip – 1 Diyabet ile ilişkili olduğu, Tip – 2 Diyabette söz konusu antijenlerin sıklığında bir değişme olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, aynı kişide birden fazla yüksek riskli alelin bulunması halinde Tip – 1 Diyabet geliştirme riskinin on kat arttığı da ortaya konulmuştur (Bosi, Boulware et al. 2017).

Yapılan bir başka çalışma aynı ailede diyabet tanısı konmuş ve sağlıklı iki kardeşi karşılaştırarak, diyabet tanısı alan kardeşin HLA alel gruplarını sağlıklı kardeşe göre kalıtımsal olarak daha büyük ölçüde taşıdığını ortaya koymuştur. Birkaç farklı yüksek riskli alelin tanımlandığı gerçeği ile birlikte ele alındığında, şimdi, 6 numaralı kromozom boyunca HLA kompleksine yakın bir veya daha fazla genin aslında çocukta başlayan diyabetin önemli belirleyicileri olabileceği görülmektedir(Redondo, Oram et al. 2017). Mc.Devitt ve Benacerraf tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, spesifik genlerin immün yanıt (IR) genlerini kontrol ettiği ve bu genlerin ana histo-uyumluluuk antijenleri için genlerle aynı bölgede olduğu ortaya konulmuştur. Bu doğrultuda, bağışıklık tepkisinde genetik olarak kontrol edilen farklılıkların diyabet gelişimini etkilediğini düşünmek mümkündür. Örneğin, HLA kompleksi ile ilişkili yüksek riski aileler, beta hücrelerine saldıran ajanlara yetersiz bir bağışıklık tepkisi kodlayabilir, böylece beta hücre hasarı ve diyabetin ortaya çıkması söz konusu olabilir. Tersine, koruyucu aleller konağın bu tür istilacılara karşı bağışıklık tepkisini artırabilir (Lascar, Kennedy et al. 2014).

Bağışıklık tepkisinin diyabet gelişimini etkilemesi farklı şekillerde de söz konusu olmaktadır. Belirli koşullar altında diyabet hastasının kendi proteinlerine immünolojik tepki vermesi ve bundan dolayı kendi dokularına zarar vermesi de söz konusu olabilir. Bu durum otoimmünite olarak bilinmektedir. Bottazzo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yeni teşhis edilen Tip – 1 diyabet hastalarından alınan

numunelerin otoimmün tepki gösteren ve Langerhans adacıklarındaki alfa, beta ve delta hücreleri ile reaksiyona giren bir antikor içerdiği ortaya konulmuştur. Bu otoantikora sahip olan Tip – 1 Diyabet hastalarında bu antikor oranının tanı anında %85'e kadar yükseldiği bilinmektedir ancak bu oran tanının konulmasından iki yıl sonra %25'e kadar gerilemektedir. Bununla birlikte Tip – 2 diyabet hastalarında, adacıklara etki eden otoantikorların nadiren gözlendiği kaydedilmektedir (Dall, Mann et al. 2009).

Diyabetin nedenlerini anlamak için ayrıca antikor üretiminin neden tetiklendiği ve diyabetteki rolünün ne olduğunun tam anlamıyla anlaşılması gerekmektedir. Yapılan araştırmalar neticesinde, bağışıklık sisteminin hücreleri arasındaki bir dengesizliğin, adacık hücresi antikorunun geliştirilmesinden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (Graham vd., 2012) . Öte yandan, antikorun virüsler veya toksik kimyasallar tarafından değiştirilmiş adacık hücrelerinin bileşenlerine karşı bir bağışık tepkisi olarak ortaya çıktığı da düşünülmektedir. Ancak belirtmek gerekir ki, herhangi bir diyabet belirtisi göstermeyen bazı sağlıklı bireylerin numunelerinde de adacık hücresi antikoruna rastlanmaktadır (Dall, Mann et al. 2009).

Lernmark ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, adacık hücrelerinin antikorunun kültürde yetişen beta hücrelerinin yüzeyi üzerindeki antijenlerle reaksiyona girebileceği gösterilmiştir. Öte yandan, beta hücre hasarındaki kritik etkinin antikor tarafından değil, lenfositler ve makrofajlar gibi beyaz kan hücreleri tarafından da sözkonusu olabileceği olasılık dahilinde değerlendirilmektedir .

Yukarıda bahsedilen genetik ve immünolojik çalışmalar, virüs gibi çevresel bir etkenin, otoimmün reaksiyonları indükleyerek Tip – 1 Diyabeti tetikleme olasığını düşündürmektedir. Gepts tarafından yapılan bir çalışmada, Tip – 1 diyabet hastalarının çoğunda enfeksiyona ya da otoimmün reaksiyona yanıt olarak tipik beyaz kan hücrelerinin varlığı tespit edilmiştir. Tip – 1 ve Tip – 2 diyabette enfeksiyöz süreç için bilhassa Tip – 1 diyabetin sıklıkla aniden başladığı sonbahar ve kış aylarında ek destek gereklidir. Öyle ki, Tip – 1 diyabetin sonbahar ve kış aylarında bilhassa bulaşıcı

hastalıkların insidansının artması ile birlikte doğru orantılı arttığı bilinmektedir (Lindberg, Ivarsson et al. 1999).

H.F. Harris tarafından yapılan bir çalışmada enfeksiyöz ajanın bir virüs olabileceği ihtimali değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, kabakulak tanısı konulan bir hastanın bu tanıdan çok kısa bir süre sonra diyabet tanısı aldığı bildirilmektedir. Bunu destekler nitelikte, bazı viral enfeksiyonların başlangıcını müteakiben gelişen diyabet arasında zamansal bir ilişkiyi destekleyen çok sayıda vaka bildiriminin söz konusu olduğu bilinmektedir (Grant, Harrison et al. 1985).

Menser ve Forest tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, kızamıkçık virüsü ile diyabet başlangıcı arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda, bebeklerde ve yetişkinlerde kızamık geçiren kişilerin diyabet insidansının normalden önemli ölçüde yüksek olduğu kanıtlanmıştır (Alberti and Zimmet 1998).

Craighead tarafından 1968 yılında yapılan bir çalışmada, enfesalomiyokardit (EMC) virüsü varyantı üzerinde durulmaktadır. Bu virüs, farelerde ensefalit ve miyokardite ve insanlarda da nadiren ateşli hastalığa neden olmaktadır. Craighead, EMC varyantı ile enfekte olan farelerin çoğunda diyabet gelişiminin gözlendiğini kaydetmiştir. Enfekte hayvanların pankreası incelendiğinde, Langerhans adacıklarındaki enflamatuar halindeki beyaz kan hücreleri ve beta hücrelerinin çoğunun hasarlı olduğu tespit edilmiştir. Hayashi tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, yine EMC varyantları üzerinde durulmuş ve EMC virüsüne karşı bir antikor hazırlanmıştır. Bu virüs, ultraviyole ile ışınlanarak parlak bir yeşil floresan boya ile etiketlenmiştir. Enfekte hayvanların pankreasları çıkarılmış ve organ etiketli antikor ile inkübe edilmiştir. Antikor sadece EMC virüsü içeren hücrelere bağlanmıştır. Böylelikle enfekte hücreler tanımlanabilmiştir. Bu deneyler, EMC virüsünün beta hücrelerine bulaştığını ve virüsün bu hücrelerdeki replikasyonunun yıkımdan sorumlu olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmalar, beta hücrelerinin virüs kaynaklı yıkımının ilk etkisinin, kandaki glikoz seviyesini düşüren büyük miktarda insülinin dolaşım içine salınması olduğunu ortaya koymuştur (Clark, Yon et al. 1991).

1978 yılında R.M. Austin tarafından yapılan bir çalışmada, 10 yaşında grip tanısı ile hastaneye başvuran bir çocuk hastada kan şekerinin çok yüksek seviyelere ulaştığı ve yoğun tedaviye rağmen durumunun kötüleştiği bildirilmiştir. Yapılan otopside hastanın Langerhans adacıklarında iltihaplı beyaz hücrelerin bulunduğu ve beta hücrelerinin çoğunun yok edildiği görülmüştür (Balamurugan, Bottino et al. 2006).

Virüsler, diyabetin çok sayıda nedeninden yalnızca biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, ilaçların ve toksik kimyasalların da virüslere benzer şekilde beta hücrelerine zarar vermesi ve diyabete yol açması mümkündür. Bu bağlamda, alloksan ve streptozotosin kullanımının da diyabete yol açabileceği değerlendirilmektedir. Alloksan, beta hücrelerini yok etmekte ve diyabeti indüklemektedir. Ayrıca streptozotosine benzer bir moleküler yapıya sahip olan Vacor adlı kimyasalın da akut diyabet gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Balamurugan, Bottino et al. 2006).

Bu bilgiler ışığında, Tip – 1 ve Tip – 2 Diyabetin (Çizelge 2.1) tek bir etiyolojisi olan basit bir hastalıktan ziyade karmaşık ve hetorojen bir hastalık olduğunu belirmek mümkündür. Tip – 1 Diyabetin bile birden fazla nedeni olabilir. HLA kompleksiyle yakından bağlantılı olan genlerin, Tip – 1 diyabet geliştirme riskini etkilediği ve adacık hücrelerine otoantikor üretimini tetiklediği bilinmektedir. Ayrıca bazı çocukluk dönemi diyabet vakalarının öncelikle genetik bazda, diğerlerinin ise çevresel bazda açıklanabilmesine rağmen, yine de diğer vakaların, bireyin genetik geçmişi ile çevresi arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı görülmektedir. Virüsler ve toksik kimyasallar gibi farklı çevresel etkilerin ve genetik faktörlerin ve otoimmünitenin göreceli önemi hala açık değildir, ancak bu alanlardaki araştırmalar artan ilgi görmektedir (Klöppel and Clemens 1996).

Çizelge 2.1 tip – 1 ve tip – 2 diyabetin etkenlei

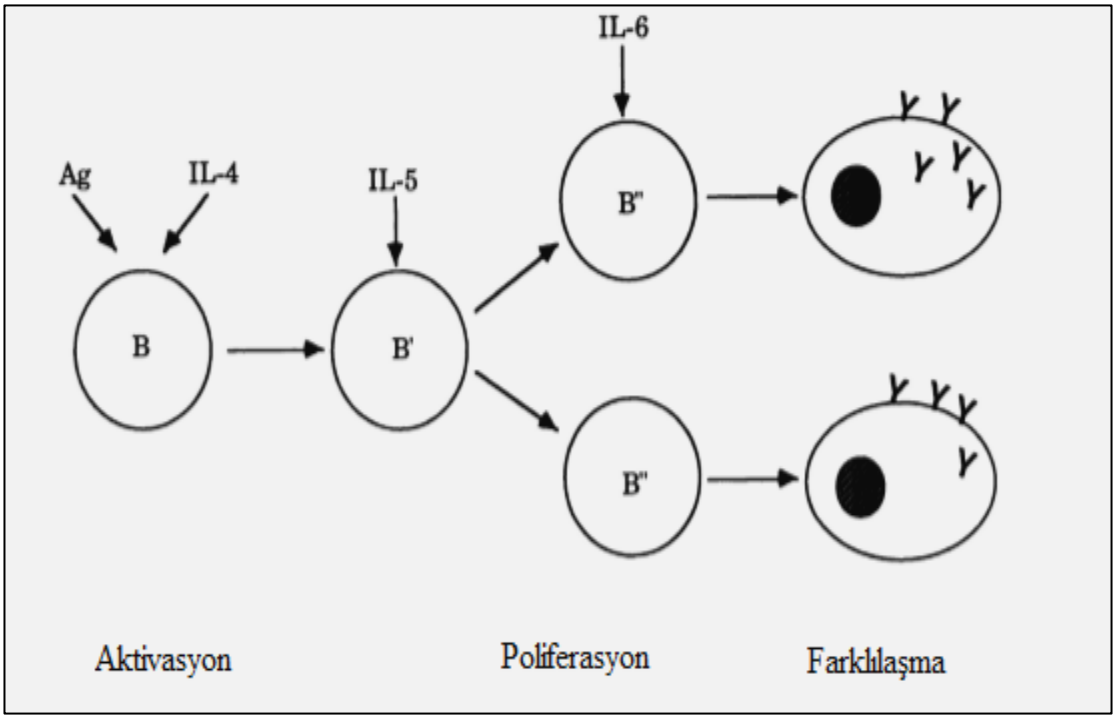
ETKEN	TİP – 1 DİYABET	TİP – 2 DİYABET
Başlangıç Yaşı	Genellikle 20 yaş altı	Genellikle 40 yaş üstü
Tüm diyabet tanıları arasındaki oranı	%10'dan az	%90'dan fazla
Tanının sıklıkla koyulduğu dönem	Sonbahar ve Kış	Spesifik bir dönem yok
Metabolik ketoasidoz	Sık	Nadir
Obezite	Nadir	Sık
Beta Hücreleri	Azalmış	Değişken
İnsülin Hormonu	Azalmış	Değişken
Adacıklarda İltihaplı Hücreler	Başlangıçta var	Yok
Ailesel Etki / Kalıtım	Nadir	Sık
HLA	Evet	Hayır
Adacık hücreleri antikoru	Evet	Hayır

2.2 İnterlökin – 6

B Hücreleri, antikor molekülleri üretebilen ökaryot hücrelerdir ve bu özellikleri yalnızca kendilerine özgüdür, bir başka benzeri hücre henüz yoktur veya keşfedilmemiştir. Büyümeleri ve farklılaşarak antikor üreten hücrelere dönüşmeleri, T hücrelerinin varlığını ve makrofajını gerektirmektedir (Hagopian 1996).

1980'lerin başında B hücresi yanıtının düzenlenmesinde en az iki farklı türde faktörün gerekli olduğu ortaya konulmuştur. Bu faktörlerden ilki B hücrelerinin büyümesi için gerekli olan B hücresi büyüme faktörü (BCGF) ve diğeri de B hücrelerinde antikor indüksiyonunu için gerekli olan B hücresi farklılaşma faktörü (BCDF) olarak tanımlanmıştır (Ryan, Lakey et al. 2001). 1980'lerin başında yapılan

ilk çalışmalardan günümüze kadar geçen süre içerisinde, insan ve fare sistemlerinde B hücresi tepkisini düzenleyen çeşitli faktörler rapor edilmiştir. 1986 yılında, üç B hücresi uyarıcı faktörler için cDNA'lar klonlanmıştır. Dinlenme halindeki B hücrelerinin erken aktivasyonu için interlökin-4 (IL-4) (BCGF-1 / BSF/1), Aktif haldeki B hücrelerinin büyümesi için interlökin-5 (IL-5) (BCGF-II) (Kinashi vd., 1986) ve B hücrelerinin antikor üreten hücrelere farklılaşması için gerekli olan interkökin-6 (IL-6) (BCDF/ BSF2) (Klöppel and Clemens 1997).



Şekil 2.6. B hücresi farklılaşma süreci ve interlökinlerin sürece dahil olması.

2.1.1 İnterlökin – 6'nın Yapısı

İnsan vücudundaki IL-6, iki potansiyel glikozilasyon bölgesi ve dört sistein kalıntısı olan 184 aminoasitten oluşur(Hirano vd., 1986). IL-6'nın cDNA dizisinin fareninki ile karşılaştırılması neticesinde DNA seviyesinde %65, protein seviyesinde %42 homoloji görülmüştür (Tanabe vd., 1988). Dört sistein kalıntısının pozisyonu tamamen korunmakta ve iki sistein kalıntısı arasındaki dokuz amino asit kalıntısı

özdeştir. Bu durum, matur proteinin sistein bakımından zengin olan orta bölgesinin IL-6 aktivitesinde kritik bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Tanabe vd., 1988). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, biyolojik olarak aktif rekombinant IL-6 geni insan IL-6 cDNA sekansı temelinde kimyasal olarak sentezlenmiştir (Jambou vd., 1988). Bu sentezleme neticesinde elde edilen rIL-6 proteininin aktif olduğu görülmüştür. Bu durum da IL-6'nın primer sekansının peptit zincirini aktif bir konformasyona katlamak için gerekli bilgileri içerebileceğini ve sistein kalıntılarının gerekli olmayabileceğini ortaya koymuştur (Bruni, Gala-Lopez et al. 2014).

Yapılan bir başka çalışmada, IL-6 dizisi bilinen diğer proteinlerle karşılaştırılmış ve, IL-6'nın yalnızca gronülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) geni ile önemli bir homoloji gösterdiği kaydedilmiştir (Lindberg, Ivarsson et al. 1999).

IL-6'nın dört sistein kalıntısının konumu G-CSF'ninkilerle eşleşmektedir. Bu durum, iki molekülün üçüncül yapısında bir benzerlik olduğunu ve kimi fonksiyonel benzerliklerin söz konusu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, IL-6'nın gen organizasyonu, G-CSF geni ile belirgin bir benzerlik göstermektedir. Öyle ki, her iki gen de aynı sayıda ekzon ve introna sahiptir ve her ekzonun boyutu da çarpıcı bir biçimde benzerdir (Grant, Harrison et al. 1985).

IL-6 ile aynı yapıya sahip olan moleküller şunlardır: B hücresi uyarıcı faktörü 2 (BSF2), İnterlökin β2, Miyelom / plazmasitom büyüme faktörü, Hepatosit uyarıcı faktör, Makrofaj granülosit indükleyici faktör 2, Sitotoksik T hücresi farklılaşma faktörü (Alberti and Zimmet 1998).

2.1.2 İnterlökin – 6 Ekspresyonunun Düzenlenmesi

IL-6, T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mesagnial hücreleri ve bazı tümör hücreleri gibi çeşitli lenfoid olan ve lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilir. T hücreleri tarafından IL-6 üretimi, monositlerin varlığını gerektirmektedir. Öyle ki, monositlerin in vitro kültürde

belirgin -bir uyaran yokluğunda IL-6 ürettiği gözlemlenmiştir (Arai, Sporn et al. 1991).

Çizelge 2.2 IL-6 üreten hücreler

<table>
<tr><th colspan="3">IL – 6 Üreten Hücreler</th></tr>
<tr><td>Normal Hücreler</td><td>Hücre Dizileri</td><td>Tümör Hücreleri</td></tr>
<tr><td>T Hücreleri</td><td>T Hücreleri Dizileri</td><td rowspan="3">Kardiyak miksoma hücreleri</td></tr>
<tr><td>B Hücreleri</td><td>U937</td></tr>
<tr><td>Monnositler</td><td>P388D1</td></tr>
<tr><td>Fibroblastllar</td><td>MG63</td><td rowspan="3">Miyelom hücreleri</td></tr>
<tr><td>Kerotinositler</td><td>T24</td></tr>
<tr><td>Enndotel Hücreleri</td><td>A549</td></tr>
<tr><td>Astrositler</td><td>SK-MG-4</td><td rowspan="3">Hipernefroma</td></tr>
<tr><td>Kemik iliği stroma hücreleri</td><td rowspan="2">U376</td></tr>
<tr><td>Mesagnial Hücreler</td></tr>
</table>

Kültür oluşumundan itibaren beş saat geçtikten sonra monositlerde IL-6 mRNA'nın zirve derişim değerine erişilir. T hücrelerinin kültüründe ise başlangıçtan itibaren 24 – 48 saat aralığında zirve değere erişilir. Dolayısıyla, monositler ile farklı kinetiklere sahip T hücreleri tarafından üretilen IL-6'nın bağışıklık tepkilerinin farklı evrelerinde farklı etkiler gösterebileceği düşünülebilir. Çeşitli hücrelerde IL-6 üretimi, çeşitli sinyallerle pozitif veya negatif olarak düzenlenir. T hücrelerinde IL-6 üretimi, makrofajlarla doğrudan temasın söz konusu olması halinde T hücresi mitojenleri veya antijenik uyarım ile indüklenmektedir. Lipopolisakkarit (LPS), monositlerde ve fibroblastlarda IL-6 üretimini artırmaktadır (Arai, Sporn et al. 1991).

IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve IFN-β'nin yanı sıra serum, poli (l) poli (C) ve sikloheksimit gibi çeşitli sitokinler de farklı hücre tiplerinde IL-6 geninin ekspresyonu arttırmaktadır .Ayrıca, protein kinaz

C'yi aktive eden forbol esterleri ve hücre içi cAMP'yi arttıran ajanlar da IL-6 mRNA birikimini artırmaktadır (Seghal vd., 1987, Zhang vd. 1988). Bununla birlikte, çeşitli virüsler fibroblastlarda veya CNS'de IL-6 üretimini indüklerken, İnsan bağışıklık sistemi virüsü monositlerde IL-6 üretimini indüklemektedir. (Helfgott, May et al. 1987) Glukokortikoidler de çeşitli doku ve hücrelerde IL-6 gen ekspresyonunu negatif olarak düzenlemektedir (Bruni, Gala-Lopez et al. 2014).

2.1.3 İnterlökin-6'nın biyolojik işlevi

IL-6'nın işlevlerini farklı sistemler üzerinde ele almak mümkündür.

Bağışıklık Sistemi

IL-6, asıl olarak başlangıçta, B hücrelerinin antikor üreten hücrelere nihai maturasyonu indükleyen T hücresinden üretilmiş bir lenfokin olarak tanımlanmıştır. (Muraguchi vd., 1988; Hirano vd.,1985). IL-6 üzerine yapılan çalışmalar ile IL-6'nın B hücreleri üzerindeki aktivitesini doğrulamıştır. Bu bağlamda, IL-6'nın pokeweed mitojen (PWM) ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerde (PBL) IgM, IgC ve IgA üretimini artırabileceği kaydedilmiştir (Muraguchi, Kishimoto et al. 1981). Ayrıca fareler ve koyunlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda koyunlardaki kırmızı kan hücrelerine primer edilmiş farelerde in vivo antikor üretiminde etkili olduğu görülmüştür. Anti-IL-6 antikoru ile yapılan bir çalışma da IL-6'nın B hücrelerinde antikor üretimi için temel faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (Muraguchi vd.,1988). Anti-IL-6, PBL'de PWM'nin neden olduğu Ig üretimini neredeyse tamamen ortadan kaldırmaktadır. Bununla birlikte, mitojenin neden olduğu B hücrelerinin çoğalması, anti-IL-6 antikorundan hiçbir şekilde etkilenmemektedir. Bu durum, IL-6'nın aktifleştirilmiş B hücrelerinin büyümesinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, IL-6'nın miyelom/plasmasitoma hücreleri için güçlü bir büyüme faktörü olduğu da dikkate alınmalıdır. IL-6'nın etkisi B hücreleri ile sınırlı değildir, aynı zamanda T hücreleri üzerinde de etkileri vardır. IL-6 reseptörleri, aktive edilmiş ve dinlenme fazında olmayan B hücreleri üzerinde eksprese edilirken, dinlenme fazındaki T hücreleri IL-6

reseptörlerini eksprese etmektedir. Bu durum, IL-6'nın aktifleştirilmiş B hücrelerinin sadece son maturasyon aşamasında etkili olduğunu gösterirken, dinlenme fazındaki T hücreleri üzerinde de etkili olduğu olabileceğini desteklemektedir (Muraguchi, Hirano et al. 1988). Bununla birlikte, IL-6'nın mitojenle uyarılmış T hücreleri ve timositlerde IL-2 reseptörünü ve IL-2 üretimini indüklediği de kaydedilmiştir (Noma vd.,1987). IL-6 PHA ile uyarılan timositlerin ve periferik T hücrelerinin büyümesini de desteklemektedir (Lotz, Jirik et al. 1988) .

IL-6'nın neden olduğu T hücrelerindeki büyümenin, IL-6'nın doğrudan T hücrelerinin büyümesini indükleyebileceğini gösteren anti-IL-2 veya anti-TAC antikoru tarafından kısmen inhibe dildiği kaydedilmiştir. Ayrıca, makrofaj veya T hücresinden üretilmiş şartlandırılmış ortamın timosit kostimülatör aktivitesi, anti-IL-6 antikoru tarafından büyük ölçüde ortadan kaldırılmaktadır (Kishimoto 1989).

Belirmek gerekir ki, daha önceleri timosit kostimülator aktivitesinin esas olarak IL-1 tarafından uygulandığı düşünülmekteydi. Bununla birlikte, rIL-6 ve anti-IL-6 antikoru ile elde edilen sonuçlar, IL-6'nın T hücresi aktivasyonu ve proliferasyonu için önemli bir yardımcı faktör olduğunu kuvvetle göstermektedir. IL-6, sadece proliferasyonu değil, aynı zamanda IL-2 varlığında sitotoksik T hücrelerinin (CTL) murinden, insan timositlerinden ve dalak T hücrelerinden farklılaşmasına neden olmaktadır. Daha önce, çeşitli deney sistemlerinde, CTL indüksiyonu için IL-2 dışında bir faktörün gerekliliği rapor edilmiş ve bunlar CDF, KHF gibi isimlerle adlandırılmıştır. rIL-6 ve anti-IL-6 ile elde edilen sonuç, bu faktörlerin IL-6 ile aynı olduğunu doğrulamıştır. IL-6, sitotoksik fonksiyonun ekspresyonu için gerekli serin esterazları indüklemekte ve sitotoksik T hücresi farklılaşmasındaki kritik rolünü ortaya koymaktadır (Hirano and Kishimoto 1990).

Hematopoez

Ikebuchi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile IL-6'nın hematopoez üzerindeki pozitif etkisi ilk olarak ortaya konulmuştur (Okada, Kitahara et al. 1988). Bu çalışmada, IL-3 ve IL-6'nın, murin dalak hücre kültürlerinde çok hatlı blast hücre

kolonilerinin oluşumunu desteklemek için sinerjik olarak hareket ettiği bulunmuştur. IL-3 ile çok hatlı blast hücre kolonilerinin ortaya çıkması, IL-6 ilavesiyle önemli ölçüde hızlandırmaktadır ve bu durum IL-6'nın G1 fazına -girmek için G0 aşamasında hematopoetik kök hücreleri aktive ettiğini göstermektedir (Ikebuchi vd.,1987). Buna benzer bir çalışmada da Koike ve arkadaşları tarafından yapılmış ve yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (Koike vd.,1988). Bu çalışmada serum içermeyen kültürlerdeki IL-6 ve IL-3'ün, çok satırlı blast hücre kolonilerini arttırdığını, ancak tek veya oligolineage kolonilerini artırmadığı gösterilmiştir ve bu da IL-6'nın daha çok multipotent progenitörler üzerinde etkili olduğunu, ancak daha matur progenitörler üzerinde etkili olmadığını göstermiştir. IL-6'nın düşük IL-3 konsantrasyonuna sahip kültürlere eklenmesi, kolonilerin sayısında ve büyüklüğünde önemli bir artışla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, IL-6'nın diğer sinerjizma mekanizmasının, muhtemelen IL-3 reseptörlerini yukarı regüle ederek, multipotent progenitörlerin IL-3'e duyarlılığının arttırılması olabileceğini düşündürmektedir (Shimizu, Hirano et al. 1988).

Stanley ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışma ile bir insan mesane karsinomu hücre dizisi 5637'nin kültür süpernatanlarından saflaştırılan hematopoietin-1'in (H-1), hematopoietik progenitörlerin çoğalmasını desteklemek için IL-3 ile sinerjistik aktiviteye sahip olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur (Beagley, Eldridge et al. 1989). Bununla birlikte, benzer şekilde, Mochizuki ve arkadaşları ile Moore ve Warren de IL-1α ve IL-1β'nın 5637 süpernatanının H-1 aktivitesini açıkladığını ortaya koymuştur (Le and Vilček 1990). Yüksek derecede saflaştırılmış kemik iliği progenitörleri (My10 hücreleri) kullanıldığında, IL-6 ve IL-3, progenitörlerin çoğalması için bir sinerjizma ortaya koyarken, IL-1α, IL-3 ile herhangi bir sinerjizma ortaya koymamaktadır (Schwab, Siegall et al. 1991).

Kemik iliği stroma hücreleri, IL-1 ile stimülasyonunun ardından büyük miktarda IL-6 ürettiğinden dolayı, bu sonuçlar IL-1'in kısmen IL-6 aracılığında dolaylı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.Ayrıca, IL-6'nın IL-3 ile çok bölgeli progenitör hücrelerin poliferasyonu için ortaya koyduğu sinerjistik etki, kemik iliği transplantasyonunda IL-6 için potansiyel bir rol önermektedir. IL-6 ve IL-3'ün kemik

iliği hücrelerinin kısa süreli sıvı kültüründeki CFU-S sayısını yaklaşık beş kat artırdığı bulunmuştur (Schwab, Siegall et al. 1991).

IL-6, Fcy ve C3d reseptörlerinin fagositozunu ve ekspresyonunu artırmaktadır ve bu mekanizma üzerindeki etkisi D3 vitamininden oldukça fazladır (Miyaura, Onozaki et al. 1988).

Akut Faz Reaksiyonları

Akut faz reaksiyonları ya da akut faz tepkisi, inflamasyona veya doku hasarına karşı gösterilen sistemin bir reaksiyondur. Lökositoz, ateş, artmış vasküler geçirgenlik, plazma metal ve steroid derişimindeki değişikliklerile birlikte artmış akut faz proteinleri ile karakterizedir. Akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından biyosentezi IL-1, TNF ve HSF gibi faktörlerce düzenlenir. IL-1 başlangıçta akut faz reaksiyonlarının birincil regülatörü olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde IL-1'in akut faz reaksiyonundaki etkisinin kısmi olduğu bilinmektedir. rIL-6 ve IL-5 antikoru ile yapılan çalışmalar, IL-6'nın HSF olarak işlev görebildiğini ve monosit koşullandırma ortamında HSF aktivitesinin IL-6 molekülü tarafından uygulandığını göstermiştir (Gauldie, Richards et al. 1987).

IL-6, insan hepatom hücre hatları HepG2'de fibrinojen, alfa-l-antimimotripsin, alfa-i-asit glikoprotein, haptoglobin gibi çeşitli akut faz proteinlerini indükleyebilmektedir. Bu proteinlere ek olarak, IL-6, insan primer hepatositlerinde serum amiloid A, C-reaktif protein ve alfa-i-antitripsin oluşumunda da etkilidir (Castell vd.,1988). Ayrıca, IL-6 serum seviyesinin, ciddi yanıklara sahip hastalarda C-reaktif protein ve ateş ile olumlu yönde ilişkili olduğu ve akut faz reaksiyonunda IL-6'nın nedensel rolünü desteklediği bildirilmiştir (Nijsten, De Groot et al. 1987).

Sinir Sistemi

Glioblastoma hücrelerinin veya astrositoma hücrelerinin IL-1 uyarılmasının, IL-6'nın sinir hücreleri üzerindeki bazı etkilerini düşündüren IL-6 mRNA ekspresyonunu

indüklediği bulunmuştur. Sinir büyüme faktörünün (NGF), kromaffin hücrelerinde ve neoplastik muadili PC12 hücre hattında fenotipik bir kaymayı indüklediği, bunun sonucunda kimyasal, ultrastrüktürel ve morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği nöral farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın ayrıca PC12 hücrelerinin nöral hücrelere tipik farklılaşmasını indüklediği de ortaya konulmuştur (Satoh vd.,1988). Yapılan çalışmalarda, IL-6 varlığında, PC12 hücrelerinin hücre canlılığının korunduğu ve nörit genişleyen hücrelerde morfolojik bir değişimin söz konusu olduğu görülmüştür. Bunun yanında, IL-6'nın c-fos proto-onkogeninin geçici ekspresyonunu ve PC12 hücrelerinde voltaja bağlı Na kanallarının sayısında bir artışı indüklediği bulunmuştur. L-6 ile indüklenen farklılaşma NGF ile gözlemlenene benzemektedir, ancak IL-6 ve NGF, PC12 hücreleri üzerinde tamamen farklı reseptörler kullanmasına rağmen, PC12 hücrelerinin hücre başına yaklaşık 1,8 x 10 -9 mol/L derişiminde 1200 adet IL-6 reseptörü eskpresyonu gerçekleştirdiği gözlenmiştir (Kishimoto, 1989).

IL-6'nın Reseptörler ve Sinyal İletimindeki Rolü ve Etkisi

IL-6, çeşitli dokular ve hücreler üzerinde çoklu sinyallerin iletilmesini sağlamaktadır. Bu sinyaller üç farklı kategoride incelenebilir:

1. B hücrelerinde Ig indüksiyonu veya hepatositlerde akut faz proteinlerinin indüksiyonu gibi farklılaşmanın veya spesifik gen ekspresyonunun indüksiyonu.
2. Miyelom / Plazmasitoma büyümesi veya T hücresi büyümesinin uyarılması gibi hücre büyümesinin uyarılması.
3. Miyeloid lösemi hücrelerinin veya meme kanseri hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu gibi hücre büyümesinin inhibisyonu (Kishimoto, 1989).

2.1.4 IL – 6 ve Hastalıklar

IL-6'nın diyabet haricindeki bazı hastalıklarla ilişkisi tam olarak analiz edilmiş ve tespit edilmiştir.

Multipl Miyelom / Plazmasitom

Yukarıda da değinildiği üzere, IL-6, miyelom / plazmasitoma hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür ve hücre oluşumunda etkilidir. Miyelom hatalarının kemik iliğinden izole edilen miyelom hücreleri ile yapılan deneysel çalışmalarda, IL-6'nın insan miyelom hücreleri için bir otokrin büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, IL-6'nın miyelom hücrelerinin in vivo büyümesini artırdığı, miyelom hücrelerinin IL-6 ürettiği ve anti-IL-6'nın miyelom hücrelerinin kendiğinden büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Kawano vd., 1988).

Castleman Hastalığı

Castleman hastalığı olan hastaların hiperplastik lenf nodlarının germinal merkezinin, önemli miktarda diğer sitokin üretimi olmaksızın yapısal olarak büyük miktarlarda IL-6 ürettiği bulunmuştur (Yoshizaki vd,). İlgili lenf nodunun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra klinik düzelme ve serum IL-6 derişiminde bir azalma gözlenmiştir. IL-6'nın çoklu biyolojik aktiviteleri göz önüne alındığında, etkilenen lenf düğümlerindeki germinal merkez B hücreleri tarafından IL-6'nın anormal yapısal ekspresyonu, bu nadir hastalığın semptomlarını açıklayabilir niteliktedir ve IL-6 ekspresyonunun anormal düzenlenmesi, Castleman hastalığının patogenezinde birincil etken olarak değerlendirilebilmektedir (Nijisten 1987).

Lenfoepiteloid (Lennert Lenfoma)

Lennert lenfoma, makrofaj kaynaklı epitelioid histiyositlerin büyük bir infiltrasyonu ile karakterize edilen Hodgkin dışı lenfomaların özel bir çeşididir.Lennert lenfomalı hastalarda bir T lenfoma hücre çizgisi makrofaj bağımlı büyüme göstediği ve makrofajların fonksiyonu makro fajdan türetilmiş çözünür faktörler ile değiştirilebildiği kaydedilmiştir. IL-6, böyle bir yerleşik T hücre hattının in vitro büyümesini desteklemekte ve anti-IL-6 antikoru, makrofajdan türetilmiş faktörün aktivitesini tamamen nötralize edebilmektedir. Lenfoma dokularında büyük miktarda makrofil infiltrasyonu göz önüne alındığında, kanıtlar makrofajdan türetilen IL-6'nın

Lennert lenfomanının in vivo büyümesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Shimizu, Hirano et al. 1988).

Poliklonal B Hücresi Aktivasyonu ve Otoimmün Hastalıklar

Kardiyak miksoma iyi huylu bir intraatriyal kalp tümörüdür ve ilginç bir şekilde hastalar kaybolan otoimmün semptomlar ve otoantikor üretimi ile karakterize edilmektedir (Hirano vd.,1987). Kardiyak miksoma hücreleri ile yapılan çalışma, yapısal olarak büyük miktarlarda IL-6 ürettiklerini göstermiştir. Diğer bazı kanser türlerinde de anormal bir şekilde IL-6 ve otoantikor üretimi görülmektedir. Sonuçlar, normal IL-6 in vivo üretiminin, poliklonal B hücresi aktivasyonunu ve otoantikor üretimini indükleyebileceğini düşündürmektedir (Hirano and Kishimoto 1990).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma çerçevesinde yürütülen deneysel çalışmalar, Irak'ın Anbar şehrinde Feluje semtinde yerleşkesindeki araştırma ve uygulama hastanesinin Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Deneylere dahil edilen hastalar, ve kontrol grubunu oluşturan bireyler etik kurul onayı ve rıza beyannameleri alınarak bilgilendirilmiş ve gönüllülük esasına dayalı olarak çalışma kapsamına alınmışlardır. Kontrol ve Deney Grupları, Tip-1 Diyabet Hastası 60 kişi Tip-2 Diyabet Hastası 60 kişi, 60 kişi olmak üzere toplam 180 kişiden oluşmaktadır.

2.2 Numunelerin Toplanması ve Çalışılması

Çalışma kapsamında gerçekleştirilecek biyokimyasal tetkiklerde kullanılmak üzere, deney grubu ve kontrol grubu katılımcılarından kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 5'er mL'lik üç kimyasal test tüpü ve üç EDTA tüpünde +4 derecede soğuk zincir ile muhafaza edilerek yaklaşık 15 dakika içerisinde laboratuvara teslim edilmiştir.

3.2 Materyal ve Metot

Çizelge 3.1 de çalışmalarda kullanılan kitlerin listesi sunulmuştur.

Çizelge 3.1 Aşağıdaki tabloda kontrol ve hastaların grubunu incelemek için kullanılan biyokimyasal kitlerinin listesi

Kit CODE	TEST ADI	Firma
REF 1129005	Glikoz Serum	LINEAR CHEMICALS S.L.
REF 1118005	Total Kolesterol	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 1155005	Trigliserid	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 113301	HDL	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 1133105	LDL	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 1161005	Ürik asit	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 1123005	İdrar Kreatinin	LINEAR CHEMICALS S.L
REF 3155105	HbA1c	LINEAR CHEMICALS S.L
44322-6 / 26881-3	IL-6	BioSource (ELISA)
Catalog :KAQ1251	Insulin Human ELISA Kit	Invitrogen

3.2.1 Serum Glukoz.

Trinder reaksiyonunda1,2, glikoz, hidrojen peroksit oluşumu ile glikoz oksidaz (GOD) tarafından D-glukonata oksitlenir. Peroksidaz (POD) varlığında, bir fenol ve 4-amino antipirinin (4-AA) karışımı, numunedeki glikoz konsantrasyonuyla orantılı bir kırmızı kinon imin boyası oluşturmak için hidrojen peroksit ile oksitlenir.

Çizelge 3.2 Serum glikoz değerinin ölçülmesinde hekzokinaz yöntemi kullanılmıştır

Örnek Türü	**Serum**	**Yöntem**
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	LINEAR CHEMICALS Enzymatic colorimetric method ENDPOINT
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık	
Numune Miktarı	10 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz	
Sıcaklık	37^{o}C	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	45 Dakika	
Referans Aralığı	74 – 109 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Karbonhidrat metabolizması değerlendirilmesi, Diabetes Mellitus Tanısının doğrulanması.	

3.2.2 Total kolesterol

Serumdaki toplam kolesterol1,2 ölçümü için bu yöntem, üç enzimin kullanımını içerir: kolesterol esteraz (CE), kolesterol oksidaz (CO) ve peroksidaz (POD). İlkinin varlığında, fenol ve 4-amino antipirin (4-AA) karışımı, numunedeki kolesterol konsantrasyonu ile orantılı bir kinon imin boyası oluşturmak için hidrojen peroksit ile yoğunlaştırılır.

Çizelge 3.3 Total kolesterol değerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır (TC555 – TG555 teşhis kitleri).

Örnek Türü	**Serum**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	Enzymatic colorimetric method ENDPOINT. LINEAR CHEMICALS, S.L.U
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık	
Numune Miktarı	10 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz	
Sıcaklık	37^{o}C	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	45 Dakika	
Referans Aralığı	150 – 250 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.3 Trigliserit

Yöntem, serum veya plazma trigliseridinin lipoprotein lipaz (LPL) ile gliserole ve serbest yağ asitlerine (FFA) enzimatik hidrolizine dayanır. Gliserol, gliserol-3-fosfat (G-3-P) ve adenozin difosfat (ADP) oluşturmak için gliserol kinaz (GK) varlığında adenozin trifosfat (ATP) ile fosforile edilir. G-3-P, dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve hidrojen peroksit oluşturmak için gliserofosfat oksidaz (GPO) ile oksitlenir. Numunedeki trigliserid konsantrasyonuyla orantılı olarak, 4-aminoantipirinin (4-AA) ve fenolün hidrojen peroksit (H_2O_2) ile peroksidaz (POD) katalizli bağlanmasıyla kırmızı bir kromojen üretilir.

Çizelge 3.4 trigliserit değerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır (TC555 – TG555 teşhis kitleri).

Örnek Türü	**Serum**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	Enzymatic colorimetric method ENDPOINT. *LINEAR CHEMICALS, S.L.U*
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık	
Numune Miktarı	10 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz	
Sıcaklık	37^{o}C	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	10 Dakika	
Referans Aralığı	65 – 185 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.4 HDL kolesterol

Çizelge 3.5 plazma heparin-manganez ile çökeltilmesinin ardından elde edilen supernat üzerinde serum HDL-kolesterol belirlenmiştir. (LDL-L HDL-C teşhis kitleri).

Örnek Türü	**Serum**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	DIFFERENTIAL PRECIPITATION Enzymatic colorimetric test ENDPOINT. *LINEAR CHEMICALS S.L*
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık	
Numune Miktarı	200 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz	
Sıcaklık	37^{o}C	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	45 Dakika	
Referans Aralığı	45 - 65 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

Bu teknik, apoliprotein B içeren lipoproteinlerin (VLDL, LDL ve (a) Lpa) fosfotungstik asit / MgCl2 ile selektif çökeltilmesine, çökeltinin santrifüj ile çökeltilmesine ve ardından yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin enzimatik analizine

dayanan bir ayırma yöntemi kullanır (HDL) berrak süpernatanda kalan artık kolesterol olarak.

3.2.5 LDL kolesterol

Bu teknik, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) tüm serumda polivinil sülfat tarafından spesifik çökeltilmesine, çökeltinin santrifüj ile çökeltilmesine ve ardından kalan lipoproteinlerin (VLDL + HDL) kalan kolesterolü olarak test edilmesine dayanan bir ayırma yöntemi kullanır. berrak süpernatant. LDL-kolesterol, süpernatan kolesterol fraksiyonlarının numunenin toplam kolesterolünden çıkarılmasıyla hesaplanır.

Çizelge 3.6 LDL kolesteroldeğerinin ölçülmesinde enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılmıştır (LDL-L HDL-C teşhis kitleri).

Örnek Türü	**Serum**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	DIFFERENTIAL PRECIPITATION Enzymatic colorimetric test ENDPOINT
Hasta Test Koşulu	12 saat açlık	
Numune Miktarı	200 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Hemoliz	
Sıcaklık	37^{o}C	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	15 Dakika	
Referans Aralığı	100 – 189 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.6 Ürik asit

Ürik asit, hidrojen peroksit oluşumu ile ürikaz tarafından allantoine oksitlenir. Peroksidaz (POD) varlığında, diklorofenol sülfonat (DCBS) ve 4-aminoantipirin (4-AA) karışımı, numunedeki ürik asit konsantrasyonuyla orantılı bir kinonimin boyası oluşturmak için hidrojen peroksit ile oksitlenir.

Çizelge 3.7 lateks turbimetrik immünoanalizlerle belirlendi (Eiken alb).

Örnek Türü	**Serum**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	Açık	Enzymatic colorimetric method ENDPOINT
Hasta Test Koşulu	yok	
Numune Miktarı	20 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Numune Yeterliliği / Yetersizliği	
Sıcaklık	37^{o}C	
Taşıma Süresi	60 Dakika	
Taşıma Kabı	Soğuk zincir	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	10 Dakika	
Referans Aralığı	3.0 – 7.0 mg/dL	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.7 İdrar Kreatinin

Bu prosedür, orijinal pikrat reaksiyonunun (Jaffe) 1 bir değişikliğine dayanmaktadır. Alkali koşullar altında kreatinin, kırmızımsı bir kompleks oluşturan pikrat iyonlarıyla reaksiyona girer. Önceden belirlenmiş bir zaman aralığında absorbans artışı yoluyla ölçülen kompleksin oluşum hızı, numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Çizelge 3.8 idrar kreatinin prosedür orijinal pikrat reaksiyonunun (Jaffe) 1 bir değişikliğine dayanmaktadır.

Örnek Türü	**İdrar**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30	Kinetic colorimetric method FIXED TIME
Numune Miktarı	100 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Yok	
Sıcaklık	25 ^{o}C	
Taşıma Kabı	Soğuk zincir (idrar kabı)	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	1.30 Dakika	
Referans Aralığı	ErkekErişkin: (124 - 230 mol/Kg/24-h) Kadın Erişkin: (97 - 117 mol/Kg/24-h)	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.8 HbA1c

Mevcut prosedür, glikolize hemoglobin Alc'nin tüm diğer hemoglobinlerden hızlı ayrılması için zayıf bağlayıcı bir katyon değişim reçinesini kullanır. Tam kanın hemolizli bir preparatı, zayıf bağlayıcı bir katyon değişimi reçinesi ile 5 dakika boyunca sürekli olarak karıştırılır. Bu süre zarfında HbA0 reçineye bağlanır. HbA0, solüsyonda kalan A1c dışındaki diğer tüm hemoglobinlerden oluşur. Karıştırma süresinden sonra, Alc içeren süpernatantı reçineden ayırmak için bir filtre kullanılır. Glikohemoglobin yüzdesi, A1c fraksiyonunun ve toplam hemoglobin fraksiyonunun 415 nm'de absorbansı ölçülerek belirlenir. İki absorbansın oranı HbA1c yüzdesini verir

Çizelge 3.9 Tam kanın hemolizli bir preparatı, iki absorbansın oranı HbA1c yüzdesini verir.

Örnek Türü	**Kan**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 08:30	Kinetic colorimetric method FIXED TIME
Numune Miktarı	20 µ	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Yok	
Sıcaklık	25 ^{o}C	
Taşıma Süresi	60 Dakika	
Taşıma Kabı	Soğuk zincir (idrar kabı)	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	13 . 0 Dakika	
Referans Aralığı	(4.27- 6.07) %	
Çalışma Metodu	Spektrofotometrik	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.9 İnsülin Hormonu

İnsülin, pankreas adacıklarının beta hücreleri tarafından salgılanan bir peptid hormonudur. Glikoz, amino asitler ve belirli iyonların membran taşınmasını artırarak karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını düzenler. Aynı zamanda glikojen depolanmasını, trigliserit oluşumunu ve proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezini

destekler. İnsülin, bir öncü peptit olan proinsülinden üretilen 51 amino asit polipeptit ürünüdür. Proinsülin, iki disülfid bağı ve bir C-peptid molekülü yoluyla kovalent olarak bağlanan iki zincire (peptid A ve peptid B) çeviri sonrası olarak bölünür. İnsülin eksikliği, genel popülasyonda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan diabetes mellitus ile sonuçlanır. İnsülin, insülinoma gibi b-hücresi kaynaklı tümörlerde de mevcuttur.

Çizelge 3.10 insülin hormon için kan örneği ve tipi

Örnek Türü	**Kan**	
Örnek Çalışma Saat Aralığı	08:15 – 12:30	Colorimetric method
Hasta Test Koşulu	8 saat açlık	
Numune Miktarı	50µL	
Örnek Kabul – Red Kriterleri	Yok	
Sıcaklık	25 ^{o}C	
Taşıma Süresi	60 Dakika	
Taşıma Kabı	Soğuk zincir	
Etiketleme	Barkod	
Sonuç Süresi	45 Dakika	
Referans Aralığı	ErkekErişkin: (> 35 µlU/mL) Kadın Erişkin: (> 35 µlU/mL)	
Çalışma Metodu	ELISA	
Amaç	Tip – 1 ve Tip -2 Diyabet Hastaları ile Kontrol Grubu Katılımcılarının Karşılaştırılması	

3.2.10 IL-6/IL-6r

Serum IL-6 ve IL-6r seviyeleri, BioSource (ELISA) marka IL-6 immünoanaliz kiti kullanılarak tespit edilmiştir. IL-6 ve IL-6r için duyarlılık sınırları sırasıyla 2 pg / ml ve 0.5 ng / ml olarak belirlenmiştir.

Serum IL-6, IL-6r ve dolaşımdaki IL-6 / IL-6R kompleksleri için serum numuneleri, enzime bağlı immünosorban analizleri (ELISA) yapılana kadar -80 ° C'de muhafaza edilmiştir.

IL-6 / IL-6R kompleksinin seviyelerini ölçmek için, anti-IL-6R antikoru (B-N12, BioSource) ile kaplanmış 96 oyuklu bir kap kullanıldı. IL-6'ya serum (200 ul) ve biyotinile edilmiş antikor (50 µl; 8H12, BioSource) her oyuğa ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyondan sonra serumlar atıldı ve oyuklar üç kez % 0.02 Tween 20 içeren tris tamponlu tuzlu su ile yıkandı. Daha sonra Streptavidin-Horseradish peroksidaz konjugatı ilave edildi ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Reaksiyon, 100 µl 2N H_2S0_4 ilave edilerek durduruldu ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

IL-6 / IL-6R kompleksinde bulunan IL-6 seviyelerini karşılaştırmak için, sağlıklı bir yetişkinden serum referansı için artan insan rekombinant IL-6 konsantrasyonları eklenerek elde edilen standart bir eğriden IL-6 miktarı tahmin edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılardan alınan numuneler 45 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Veriler, eşleştirilmemiş numuneler için Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Serum IL-6, IL-6R ve IL-6 / IL6R kompleksi düzeyleri arasındaki korelasyon basit doğrusal regresyon analizi ile belirlenmiştir. Farklı çalışma parametreleri ile serum IL-6, IL-6R veya IL-6 / IL-6R kompleksi arasındaki korelasyon, çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmiştir. Farklı çalışma parametreleri ile IL-6, IL-6R veya IL-6 / IL-6R kompleksinin serum seviyeleri için değerler arasındaki herhangi bir ilişki, aşamalı doğrusal regresyon analizi ile belirlenmiştir. 0.05'ten düşük AP değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.2. Hasta Seçimi

Hasta ve kontrol grubu seçilirken dikkate alınan kriterler, lütfen sayfa (60) 'daki (Ek No. 1)' e bakın.

- 18 yaşını doldurmuş olmaları .
- Bir yıldan uzun süreli Tip – 1 ve Tip – 2 Diyabet tanısına sahip olmaları
- Uygulanacak tahlilleri etkileyecek şekilde, örneğin kanser gibi, hastalık tanısı almamış olmaları, Diyabetin komplikasyonu neticesinde ortaya çıkan hastalıklarının olmaması ya da en az düzeyde olması**.**

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

Hastaların rıza beyannamesini okuyup, anlayıp, onaylamaları bir ön koşul olarak yerine getirilmiştir.

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 hastalıkların bulunmaması.
- İnsülin replasman tedavisi, metformin ve dapagliflozin etken maddeli herhangi bir ilaç kullanmamaları.
- Yukarıda sayılan ilaç ve tedaviler dışında herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmaması.
-

Kontrol grubu katılımcılarının rıza beyannamesini okuyup, anlayıp, onaylamaları bir ön koşul olarak yerine getirilmiştir.

Tip – 1 Diyabetli hastaların yaş aralığı 18 – 64 olup, yaş ortalaması 39,4 olarak tespit edilmiştir.

Tip – 2 Diyabetli hastaların yaş aralığı 27 – 72 olup yaş ortalaması 52,1 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin yaş aralığı 18 – 50 olup, yaş ortalaması 33,3 olarak tespit edilmiştir.

Tip – 1 Diyabetli hastalar arasında bir hastada diyabetik Nefropati, bir adet hastada retinopati mevcuttur.

Tip – 2 Diyabetli hastalar arasında bir hastada diyabetik Nefropati, iki hastada retinopati, bir hastada polikistik over sendromu mevcuttur.

Kontrol grubunu oluşturan hastalarda herhangi bir hastalık tespiti söz konusu değildir.

Deney grubundaki hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireyler arasında sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı tespit edilmemiştir.

4.3.Biyokimya Laboratuvarı Verileri

Çizelge 4.1. Deney grubundaki tip – 1 ve tip – 2 diyabetli hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı katılımcıların numunelerinin analizi sonucunda ede edilen sonuç ortalamaları şu şekildedir.

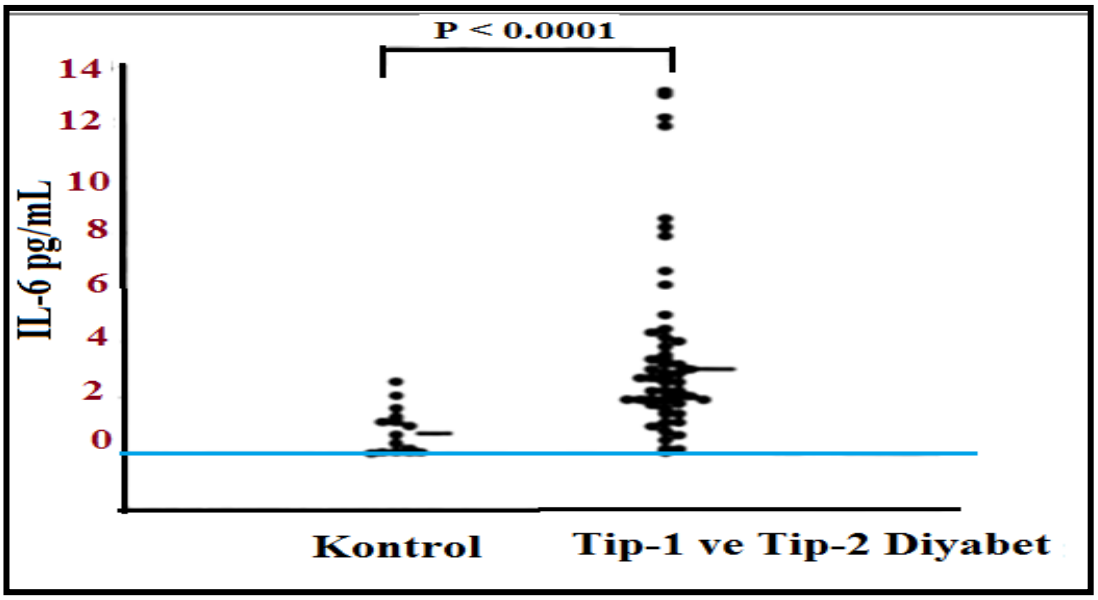
	Tip – 1 Diyabet	**Tip – 2 Diyabet**	**Kontrol Grubu**
Sayı	60	60	60
Yaş Ortalaması (Yıl)	39,40±9,7	52,10±12,6	33,30±10,4
Açlık Kan Glikoz (mg/dL)	169,70±20,80	158,00±22,40	90,00±0,84
İnsülin (µU/ml)	4.5 ± 0.37	12 ± 1.92	19 ±2.38
HbA1c (%)	8,50±1,60	8,60±2,0	5,40±0,8
Total Kolesterol	208,40±77,26	212,80±72,84	206,20±15,30
Trigliserit	154,40±98,58	157,23±86,25	120,40±20,37
HDL	51,43±7,85	51,75±6,43	54,90±4,20
LDL	151,38±17,85	132,92±16,83	128,63±14,39
ÜRİK ASİT mg/dl	6,72±2,66	6,55±2,84	4,20±0,75
İdrar Kreatin	75,25±23,08	74,33±19,20	62,80±20,04
IL6 pg / ml	7.84 ± 0.9	13.13 ± 0.90	3.48 ± 3.29
IL6Rpg / ml	127.1 ± 23,9	135.5 ± 26.27	124.1 ± 23,4

4.3.1. Diyabetik Hastalarda Serum IL-6, Insülin Hormonunu

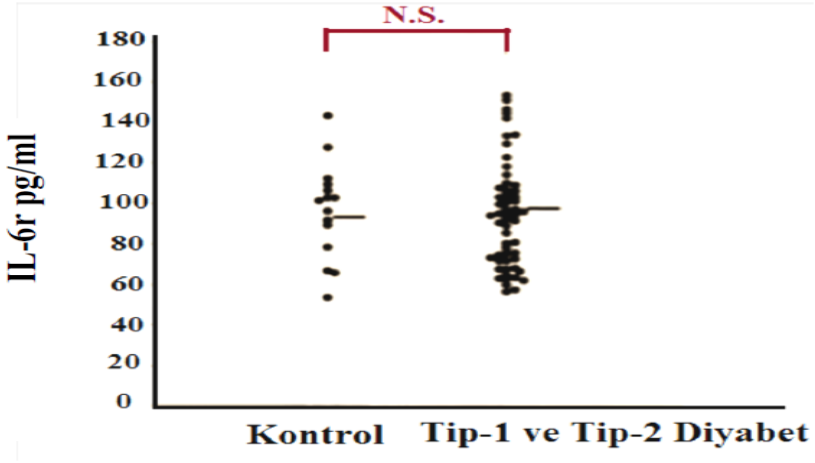
IL-6 düzeyleri, insülin hormonu ve bazı biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkiyi inceledik, T1 ve 2DM hastalarında İL6 ve insülin hormonunu ölçtük. İnterlukin-6 ve tip 1 ve 2 diyabetin insülin direnci ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Çünkü yağ dokusu insanlarda önemli bir IL-6 kaynağı olabilir.

4.3.2. Diyabetik Hastalarda Serum IL-6, IL-6r Seviyeleri

Kontrol grubu ve deney grubu hastalarından elde edilen numuneler üzerinde gerçekleştirilen ELISA testleri ile tespit edilen Serum ve Dolaşım IL-6 ve IL-6r seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildiğinde, aşağıdaki veriye erişilmektedir:



Şekıl 4.1. Kontrol grubunda ve diyabetik hastalarda serum IL-6 seviyeleri



Şekıl 4.2 Kontrol grubunda ve diyabetik hastalarda serum IL-6r seviyeleri

Yukarıda gösterildiği gibi, Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetk deneklerde serum IL-6 seviyeleri normal sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. (sırasıyla 7.84 ± 0.9 pg / ml,13.13 ± 0.90 pg / ml, 3.48 ± 3.29 pg / ml, ortalama ± SD, sırasıyla P = 0.0001).

Serum IL-6R çalışmasının sonuçlarının aksine, Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetk hastalar ve kontroller arasında serum IL-6R seviyelerinde anlamlı bir fark yoktu (127.1 ± 23,9, 135.5 ± 26.27'a karşı 124.1 ± 23,4 pg / ml). Diyabetik hastalarda basit regresyon analizi serum IL-6 ve serum IL-6R düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon (r = 0.254 , P = 0.057) olduğu gözlemlenmiştir.

4.4.Tip – 1 Ve Tip – 2 Diyabetli Hastalarda Il-6 Seviyesinin Diğer Kimyasal Biyobelirteçler İle İlişkisi

Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetli hastaların serum IL-6 ve serum IL-6r seviyeleri ile çeşitli klinik parametreler (yaş, diyabet süresi, HbA1C, serum glikozu, toplam kolesterol, trigliseritler, HDL-kolesterol, kreatinin ve idrar albümin-kreatinin oranı) çoklu regresyon analizi ile çalışılmıştır.

Diyabetik hastalarda serum IL-6 seviyesinin HbA1C ile anlamlı olarak, serum IL-6r değerinin ise ve idrar albümin-kreatinin oranı ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği

tespit edilmiştir. Serum IL6 / IL-6r kompleksinin değerleri ile bu klinik parametreler arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMAVE ÖNERİLER

Il-6, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde ve homeostazının sağlanmasında etkin bir role sahip olan pleiotropik stokin sınıfının bir üyesidir. IL-6, çeşitli biyolojik etkinliklere ve işlevlere sahiptir, bulaşıcı hastalıklarda ve otoimmün bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar hastalıklarda mediyatör işlevine sahiptir (Waage, Brandtzaeg et al. 1989).

Bu çalışmada, Tip – 1 ve Tip – 2 diyabet hastalarında serum IL-6 düzeyinin diğer biyokimyasal belirteçlerle olan korelasyonu üzerinde durularak, IL-6'nın diyabet hastalarındaki seviyeleri sağlıklı kişilerin oluşturduğu kontrol grubunun verileri ile karşılaştırılmış, ayrıca her iki grubun diğer biyokimyasal belirteçlerinin seviyeleri de karşılaştırılarak, her iki grup arasında ve bütün belirteçler ile IL-6 ve IL-6r düzeyleri arasındaki ilişki saptanmıştır. Bu doğrultuda, Tip – 1 ve Tip – 2 diyabetli hastalarda serum IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu katılımcılarına nispeten bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, IL-6 konsantrasyonu ile HbA1c değeri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Yukarıda değinilen bulgular ışığında, Tip – 1 ve Tip – 2 Diyabet hastalıklarının karakteristik semptomlarından biri olan hipergliseminin; endotelyal hücrelerde ve/veya hepatositler ile monositlerde IL-6 üretimini artırdığı düşünülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalar deney sonucumuzu doğrular niteliktedir. Diğer çalışmalarda da monistlerde interlökin – 6 üretiminin yüksek glikozlu ortamlarda arttığı bildirilmektedir (Okada, Kitahara et al. 1988). TGF'nin yüksek glikoz durumunda monositlerde söz konusu sitokinin indüksiyonunu etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (Kishimoto 1989). İleri glikasyon son ürünlerinin varlığında, monositlerde interlökin-6 üretilmesinde bir artış olduğu ifade edilmektedir (Yoshizaki, Nishimoto et al. 1998). Ayrıca, glikasyon son ürünleri tarafından üretilen hücre içi oksidatif stresin, IL-6'nın düzenlenmesinde yer alan ana transkripsiyon faktörlerinden biri olan serbest radikal-duyarlı transkripsiyon faktörü, NF-KB'nin aktivasyonu ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Horii, Muraguchi et al. 1989).

Sonuç olarak, IL-6 düzeyinin HbA1c ile ilişkisi tespit edilmiş olmakla birlikte diğer klinik belirteçlerle herhangi bir ilişkisinin olmadığını söylemek mümkündür. Bununla birlikte, bilhassa Tip – 2 ve Tip – 1 diyabetli hastalarda IL-6 konsantrasyonuna bakıldığında, IL-6 üretiminin diyabet ve metabolik sendrom üzerinde etkili olma ihtimalinin dikkate alınması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Abdel-Moneim, A., Bakery, H. H. and G. Allam, 2018. "The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus." Biomedicine & Pharmacotherapy 101: 287-292.

Alberti, K. G. M. M. and Zimmet, P. Z. 1998. "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation." Diabetic medicine 15(7): 539-553.

Arai, K.-I., M. B. Sporn, A. B. Roberts and Battey, J. F. 1991. Peptide growth factors and their receptors, Springer-Verlag.

Association, A. D. 2014. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes care 37(Supplement 1): S81-S90.

Atkinson, M. A., G. S. Eisenbarth and A. W. Michels 2014. "Type 1 diabetes." The Lancet 383(9911): 69-82.

Balamurugan, A., R. Bottino, N. Giannoukakis and C. Smetanka (2006). "Prospective and challenges of islet transplantation for the therapy of autoimmune diabetes." Pancreas 32(3): 231-243.

Beagley, K., J. Eldridge, F. Lee, H. Kiyono, M. Everson, W. Koopman, T. Hirano, T. Kishimoto and J. McGhee 1989. "Interleukins and IgA synthesis. Human and murine interleukin 6 induce high rate IgA secretion in IgA-committed B cells." The Journal of experimental medicine 169(6): 2133-2148.

Bishop, M. 2020. Clinical chemistry: principles, techniques, and correlations, Jones & Bartlett Publishers.

Bluestone, J. A., K. Herold and G. Eisenbarth 2010. "Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes." Nature 464(7293): 1293-1300.

Bolin, L. M., A. N. Verity, J. E. Silver, E. M. Shooter and J. S. Abrams 1995. "Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury." Journal of neurochemistry 64(2): 850-858.

Bonnefond, A., P. Froguel and M. Vaxillaire 2010. "The emerging genetics of type 2 diabetes." Trends in molecular medicine 16(9): 407-416.

Bosi, E., D. C. Boulware, D. J. Becker, J. H. Buckner, S. Geyer, P. A. Gottlieb, C. Henderson, A. Kinderman, J. M. Sosenko and A. K. Steck 2017. "Impact of age and antibody type on progression from single to multiple autoantibodies in type 1 diabetes relatives." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102(8): 2881-2886.

Bruni, A., B. Gala-Lopez, A. R. Pepper, N. S. Abualhassan and A. J. Shapiro 2014. "Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes: recent advances and future challenges." Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy 7: 211.

Butler, P. C., J. J. Meier, A. E. Butler and A. Bhushan 2007. "The replication of β cells in normal physiology, in disease and for therapy." Nature clinical practice Endocrinology & metabolism 3(11): 758-768.

Chan, J. C., V. Malik, W. Jia, T. Kadowaki, C. S. Yajnik, K.-H. Yoon and F. B. Hu 2009. "Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology." Jama 301(20): 2129-2140.

Cho, Y. S., C.-H. Chen, C. Hu, J. Long, R. T. H. Ong, X. Sim, F. Takeuchi, Y. Wu, M. J. Go and T. Yamauchi 2012. "Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians." Nature genetics 44(1): 67-72.

Clark, A., S. Yon, E. De Koning and R. Holman 1991. "Autoantibodies to islet amyloid polypeptide in diabetes." Diabetic medicine 8(7): 668-673.

Dall, T. M., S. E. Mann, Y. Zhang, W. W. Quick, R. F. Seifert, J. Martin, E. A. Huang and S. Zhang 2009. "Distinguishing the economic costs associated with type 1 and type 2 diabetes." Population health management 12(2): 103-110.

DeFronzo, R. A. 2009. "From the triumvirate to the „ominous octet": a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus." Clinical Diabetology 10(3): 101-128.

Deniz, Ü., K. Adem, S. Aksak, B. Z. Altunkaynak and S. Yildirim 2012. "Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system." Dicle Tıp Dergisi 39(2): 310-315.

Eisenbarth, G. S. 2007. "Update in type 1 diabetes." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(7): 2403-2407.

Fody, E. P. and L. E. Schoeff 2013. "Clinical chemistryprinciples, techniques, and correlations."

Frei, K., T. Leist, A. Meager, P. Gallo, D. Leppert, R. Zinkernagel and A. Fontana 1988. "Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients." The Journal of experimental medicine 168(1): 449-453.

Gale, E. 2005. "Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on." Diabetologia 48(8): 1435-1438.

Garcia-Moran, E. and Z. Kuehn 2017. "With strings attached: Grandparent-provided child care and female labor market outcomes." Review of Economic Dynamics 23: 80-98.

Gauldie, J., C. Richards, D. Harnish, P. Lansdorp and H. Baumann 1987. "Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells." Proceedings of the National Academy of Sciences 84(20): 7251-7255.

Gianani, R., M. Campbell-Thompson, S. Sarkar, C. Wasserfall, A. Pugliese, J. Solis, S. Kent, B. J. Hering, E. West and A. Steck 2010. "Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes." Diabetologia 53(4): 690-698.

González, E. M., S. Johansson, M.-A. Wallander and L. G. Rodríguez 2009. "Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996–2005." Journal of Epidemiology & Community Health 63(4): 332-336.

Graham, K. L., R. M. Sutherland, S. I. Mannering, Y. Zhao, J. Chee, B. Krishnamurthy, H. E. Thomas, A. M. Lew and T. W. Kay (2012). "Chapter I. Pathogenesis." Rev Diabet Stud 9(4): 148-168.

Grant, A., D. Harrison, L. Moysey, D. Smith and S. Ashcroft 1985. "Detection of islet cell surface antibodies using cloned beta cells and comparison of their incidence with that of islet cell cytoplasmic antibodies." Diabetes research (Edinburgh, Scotland) 2(5): 225-229.

Gruol, D. and T. Nelson 1997. "Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system." Molecular neurobiology 15(3): 307-339.
Hagopian, W. A. 1996. Islet cell autoantibodies. Autoantibodies, Elsevier: 441-448.
Haller, M. J., S. E. Gitelman, P. A. Gottlieb, A. W. Michels, S. M. Rosenthal, J. J. Shuster, B. Zou, T. M. Brusko, M. A. Hulme and C. H. Wasserfall 2015. "Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves β cell function in patients with established type 1 diabetes." The Journal of clinical investigation 125(1): 448-455.
Harjutsalo, V., L. Sjöberg and J. Tuomilehto 2008. "Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study." The Lancet 371(9626): 1777-1782.
Helfgott, D. C., L. T. May, Z. Sthoeger, I. Tamm and P. B. Sehgal 1987. "Bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) enhances expression and secretion of beta 2 interferon by human fibroblasts." The Journal of experimental medicine 166(5): 1300-1309.
Hirano, T. and T. Kishimoto 1990. Interleukin-6. Peptide growth factors and their receptors I, Springer: 633-665.
Horii, Y., A. Muraguchi, M. Iwano, T. Matsuda, T. Hirayama, H. Yamada, Y. Fujii, K. Dohi, H. Ishikawa and Y. Ohmoto 1989. "Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis." The Journal of Immunology 143(12): 3949-3955.
In't Veld, P. 2011. "Insulitis in human type 1 diabetes: the quest for an elusive lesion." Islets 3(4): 131-138.
Ingelsson, E., C. Langenberg, M.-F. Hivert, I. Prokopenko, V. Lyssenko, J. Dupuis, R. Mägi, S. Sharp, A. U. Jackson and T. L. Assimes 2010. "Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic Loci regulating glucose and insulin metabolism in humans." diabetes 59(5): 1266-1275.
Kahaly, G. J. and M. P. Hansen 2016. "Type 1 diabetes associated autoimmunity." Autoimmunity reviews 15(7): 644-648.
Kishimoto, T. 1989. "The biology of interleukin-6." Blood 74(1): 1-10.
Kızıltaş, Ö., İ. Arslan, A. Kuzulu, M. Çelik, O. Tekin, E. Çiğdem, İ. Fidancı and B. Kızıltaş 2016. "Tip 2 Diyabet Hastalarında Psikolojik Belirtilerin İncelenmesi." Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi 8(3).
Klöppel, G. and A. Clemens 1996. "Insulin-independent diabetes mellitus. Current aspects of its morphology, etiology, and pathogenesis." Der Pathologe 17(4): 269-275.
Klöppel, G. and A. Clemens 1997. "Insulin-dependent diabetes mellitus: islet changes in relation to etiology and pathogenesis." Endocrine pathology 8(4): 273-282.
Lascar, N., A. Kennedy, B. Hancock, D. Jenkins, R. C. Andrews, S. Greenfield and P. Narendran 2014. "Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study." PloS one 9(9): e108019.
Le, J. and J. Vilček 1990. "Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response." Pathology Reviews• 1990: 97-111.
Leslie, R. D. 2010. "Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity." Diabetes 59(2): 330-331.

Libermann, T. A. and D. Baltimore 1990. "Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor." Molecular and cellular biology 10(5): 2327-2334.

Lindberg, B., S.-A. Ivarsson, M. Landin-Olsson, G. Sundkvist, L. Svanberg and Å. Lernmark 1999. "Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type I (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age." Diabetologia 42(2): 181-187.

Lotz, M., F. Jirik, P. Kabouridis, C. Tsoukas, T. Hirano, T. Kishimoto and D. Carson 1988. "B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes." The Journal of experimental medicine 167(3): 1253-1258.

Maahs, D. M., N. A. West, J. M. Lawrence and E. J. Mayer-Davis 2010. "Epidemiology of type 1 diabetes." Endocrinology and Metabolism Clinics 39(3): 481-497.

Matsuguchi, T., S. Okamura, C. Kawasaki and Y. Niho 1990. "Production of interleukin 6 from human liver cell lines: production of interleukin 6 is not concurrent with the production of α-fetoprotein." Cancer research 50(23): 7457-7459.

McCarthy, M. I. 2010. "Genomics, type 2 diabetes, and obesity." New England Journal of Medicine 363(24): 2339-2350.

Miyaura, C., K. Onozaki, Y. Akiyama, T. Taniyama, T. Hirano, T. Kishimoto and T. Suda 1988. "Recombinant human interleukin 6 (B-cell stimulatory factor 2) is a potent inducer of differentiation of mouse myeloid leukemia cells (M1)." FEBS letters 234(1): 17-21.

Mohsen, I. H., H. K. Zaidan and A. H. Al-Saadi 2016. "Interaction of Insulin Hormone with Microalbuminuria and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients." Journal of University of Babylon 24(5).

Muraguchi, A., T. Hirano, B. Tang, T. Matsuda, Y. Horii, K. Nakajima and T. Kishimoto 1988. "The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells." The Journal of experimental medicine 167(2): 332-344.

Muraguchi, A., T. Kishimoto, Y. Miki, T. Kuritani, T. Kaieda, K. Yoshizaki and Y. Yamamura 1981. "T cell-replacing factor-(TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF." The Journal of Immunology 127(2): 412-416.

Needell, J. C. and D. Zipris 2016. "The role of the intestinal microbiome in type 1 diabetes pathogenesis." Current diabetes reports 16(10): 1-8.

Nijisten, M. 1987. "Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses." Lancet: 921.

Nijsten, M., E. De Groot, H. Ten Duis, H. Klasen, C. Hack and L. Aarden 1987. "Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses." Lancet (London, England) 2(8564): 921-921.

Okada, M., M. Kitahara, S. Kishimoto, T. Matsuda, T. Hirano and T. Kishimoto 1988. "IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells." The Journal of Immunology 141(5): 1543-1549.

Östman, J., G. Lönnberg, H. Arnqvist, G. Blohme, J. Bolinder, A. E. Schnell, J. Eriksson, S. Gudbjörnsdottir, G. Sundkvist and L. Nyström 2008. "Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results

of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002." Journal of internal medicine 263(4): 386-394.
Planck, S., T. Dang, D. Graves, D. Tara, J. Ansel and J. Rosenbaum 1992. "Retinal pigment epithelial cells secrete interleukin-6 in response to interleukin-1." Investigative ophthalmology & visual science 33(1): 78-82.
Redondo, M. J., R. A. Oram and A. K. Steck 2017. "Genetic risk scores for type 1 diabetes prediction and diagnosis." Current diabetes reports 17(12): 1-10.
Rogers, M. A., C. Kim, T. Banerjee and J. M. Lee 2017. "Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study." BMC medicine 15(1): 1-9.
Ryan, E. A., J. R. Lakey, R. V. Rajotte, G. S. Korbutt, T. Kin, S. Imes, A. Rabinovitch, J. F. Elliott, D. Bigam and N. M. Kneteman 2001. "Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol." Diabetes 50(4): 710-719.
Schwab, G., C. B. Siegall, L. A. Aarden, L. M. Neckers and R. P. Nordan 1991. "Characterization of an interleukin-6-mediated autocrine growth loop in the human multiple myeloma cell line, U266."
Shimizu, S., T. Hirano, R. Yoshioka, S. Sugai, T. Matsuda, T. Taga, T. Kishimoto and S. Konda 1988. "Interleukin-6 (B-cell stimulatory factor 2)-dependent growth of a Lennert's lymphoma-derived T-cell line (KT-3)."
Sterneck, E., D. R. Kaplan and P. F. Johnson 1996. "Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells." Journal of neurochemistry 67(4): 1365-1374.
Strawbridge, R. J., J. Dupuis, I. Prokopenko, A. Barker, E. Ahlqvist, D. Rybin, J. R. Petrie, M. E. Travers, N. Bouatia-Naji and A. S. Dimas 2011. "Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes." Diabetes 60(10): 2624-2634.
Tabassum, R., G. Chauhan, O. P. Dwivedi, A. Mahajan, A. Jaiswal, I. Kaur, K. Bandesh, T. Singh, B. J. Mathai and Y. Pandey 2013. "Genome-wide association study for type 2 diabetes in Indians identifies a new susceptibility locus at 2q21." Diabetes 62(3): 977-986.
Tripathy, B. and H. B. Chandalia 2012. RSSDI textbook of diabetes mellitus, JP Medical Ltd.
Usher-Smith, J. A., M. J. Thompson, S. J. Sharp and F. M. Walter 2011. "Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review." Bmj 343.
Voight, B. F., L. J. Scott, V. Steinthorsdottir, A. P. Morris, C. Dina, R. P. Welch, E. Zeggini, C. Huth, Y. S. Aulchenko and G. Thorleifsson 2010. "Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis." Nature genetics 42(7): 579.
Waage, A., P. Brandtzaeg, A. Halstensen, P. Kierulf and T. Espevik 1989. "The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome." The Journal of experimental medicine 169(1): 333-338.
Wilcox, G. 2005. "Insulin and insulin resistance." Clinical biochemist reviews 26(2): 19.

Wilkin, T. 2009. "The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes." International Journal of obesity 33(7): 716-726.

Wu, Y., Y. Ding, Y. Tanaka and W. Zhang 2014. "Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention." International journal of medical sciences 11(11): 1185.

Yamauchi, T., K. Hara, S. Maeda, K. Yasuda, A. Takahashi, M. Horikoshi, M. Nakamura, H. Fujita, N. Grarup and S. Cauchi 2010. "A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4by blocking IL-6 signal transduction with a humanized anti-IL-6 receptor antibody. Springer seminars in immunopathology, Springer.

Yoshizaki, K., N. Nishimoto, M. Mihara and T. Kishimoto 1998. Therapy of rheumatoid arthritis. See v. Seattle. US, Supreme Court. 387: 541.

Yuen, L., P. Saeedi, M. Riaz, S. Karuranga, H. Divakar, N. Levitt, X. Yang and D. Simmons 2019. "Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas." Diabetes research and clinical practice 157: 107841.

Zaidan, I. H. M. H. K. and A. H. Al-Saadi 2016. "Interaction of Insulin Hormone with Microalbuminuria and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients."

EK (1)

Diyabetin etkileri üzerine bir anket formu



Notlar:

1- Bu anket, yüksek düzeyde kişisel mahremiyete sahip olacaktır.

2- Bu anket üç formdan oluşmaktadır: Form No. (1) çalışmayı ve amaçlarını açıklamakla ilgilenir ve Form No. (2) her iki tipteki şeker hastaları içindir ve Form No. (3) kontrol grubu içindir.

Anket Formu No. (1)



Amaçlanan bir araştırma çalışmasına gönüllü olarak davetlisiniz ((TİP-1 VE 2 DİABETUS MELLİTUS GELİŞME RİSKİ ÜZERİNE İNSÜLİN HORMONU, BAZI KİMYASAL BELİRTEÇLER VE İNTERLÖKİN-6'NIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ)). Araştırmacı **(IBRAHIM SEGER HAMMOOD HAMMOOD)**, Fellujah Eğitim Hastanesi'nde (Dr. **Volkan EYÜPOĞLU**) Cankiri Karatkin Üniversitesi / Türkiye ve Felluce Üniversitesi'nden Dr. **(Wissam Mahmoud Muhammad)** gözetiminde.

Aşağıda imzası bulunan ben, araştırma hakkında bana verilen bilgileri okudum / anladım ve tüm sorularım tatmin edici bir şekilde cevaplandı, bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor, araştırmadan istediğim zaman sebepsiz olarak çekilme hakkını saklı tutuyorum ve bana herhangi bir zarar vermeden veya bana karşı önyargılı olmadan.

Araştırmanın amaçları, toplanacak veriler / örnekler ve araştırma tamamlandıktan sonra bu veriler / örneklerle nasıl başa çıkılacağı konusunda bilgilendirildim. Hakkımda sağlanan veya toplanan tüm bilgilerin tam bir gizlilik içinde ele alınacağını ve kimliğimin tanımlanmasına neden olabilecek herhangi bir şekilde ifşa edilmeyeceğini anlıyorum. Ayrıca, araştırma verilerinin yukarıda belirtildiği gibi bilgilerin gizliliğine tabi olarak yayınlanabileceğini de kabul ediyorum.

Isim ve İmza

Tarih

Anket Formu No. (2) Şeker hastaları için



Hastanın Numarası		
Hastanın Adı		
Hastanın yaşı	○ 18 yaş altı	○ Bahsetme yaşı
COVID-19'unuz var mı?	○ EVET	○ HAYIR
COVID-19 olan biriyle temas halinde misiniz?	○ EVET	○ HAYIR
Hastaya diyabet teşhisi kondu	○ T1DM	○ T2DM
Hastalığın ilk görünümü (tarih)	○ Bir yıldan daha az	○ Bir yıldan fazla
Yaralanmanın süresi		
İlaçlardan herhangi birini kullanıyor musunuz? insülin, Dapagliflozin metformin.	○ EVET	○ Ondan başka
Kronik hastalıklardan muzdarip misiniz?	○ EVET	○ HAYIR
Sigara içiyor musunuz	○ EVET	○ HAYIR
Alkol kullanır mısın?	○ EVET	○ HAYIR

Anket Formu No. (3) Kontrol Grubu için



Donör numarası		
Donörün adı		
Donörün yaşı	○ 18 yaş altı	○ Bahsetme yaşı
COVID-19'unuz var mı?	○ EVET	○ HAYIR
COVID-19 olan biriyle temas halinde misiniz?	○ EVET	○ HAYIR
Donör kadın ise hamile misiniz?	○ EVET	○ HAYIR
Kronik hastalıklardan muzdarip misiniz?	○ EVET	○ HAYIR
Sigara içiyor musunuz	○ EVET	○ HAYIR
Alkol kullanır mısın?	○ EVET	○ HAYIR

ÖZGEÇMİŞ

Adı: IBRAHIM SEGER HAMMOOD HAMMOOD
Doğum yeri - tarihi: Anbar – Irak 29/12/1977
Cinsiyeti: Erkek
Medeni durumu: Evli
Yabancı dili: Arapça, Türkçe, İngilizçe
E-posta: segarclincal@gmail.com

Eğitim Durumu

Yüksekokul: Fen Fakültesi
Üniversite: Anbar Üniversitesi

Bölüm: Kimya Bölümü

yüksek diploma
Yüksekokul: Yönetim ve Ekonomi Fakültesi
Üniversite: Bağdat Üniversitesi
Bölüm: iş yönetimi/Hastane yönetiminde

Mesleki Tecrübe

- Al-Obaidi Hastanesi / Anbar Sağlık Departmanı Laboratuvar Departmanı Direktörü / 2004-2009.
- Kan Bankası / El Kaim Hastanesi / Anbar Sağlık Departmanında 2009'dan beri bir çalışan - şimdiye kadar.

Yayınlar

Sağlık hizmeti operasyonlarını planlamak için kriterlerin uygulanması: Anbar Sağlık Departmanında bir araştırma.