T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP 1 DM OLGULARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ, TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ VE PARAOKSONAZ-1 ENZİMİ SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Elif Şeyma DEMİROK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV

KONYA-2019

T. C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP 1 DM OLGULARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ, TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ VE PARAOKSONAZ-1 ENZİMİ SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Elif Şeyma DEMİROK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202024 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm değerli Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarına,

Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren, desteğini hiç esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV'e,

Tezimin çalışılması aşamasında yardımları esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Beyza SARAÇLIGİL'e,

Destekleri için sayın hocam Doç. Dr. Beray SELVER EKLİOĞLU'na

Tezime büyük katkısı olan Hemşire Havva BOZKURT ALAN'a,

Hoşgörüleri ve destekleri için Necmettin Erbakan Üniversitesi hocalarımdan Sayın Prof. Dr. Mehmet AKÖZ'e, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e, Tıbbi Biyokimya bölümünden Sayın Merve İLHAN'a, N.E.Ü. Tıbbi Biyokimya laboratuvar personellerinden Tahsin Bey ve Nurgül Hanım'a ve kan alma ekibine çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında her türlü kolaylığı gösteren Selçuk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ekibine,

Yüksek lisans eğitimi süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında maddi manevi yardımlarından, sabır ve desteklerinden dolayı anneme, babama ve değerli eşime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER **Sayfa**

SİMGELER VE KISALTMALAR **V**

TABLOLAR DİZİNİ **Vİİİ**

ŞEKİLLER DİZİNİ **İX**

ÖZET **X**

SUMMARY **Xİ**

1. GİRİŞ **1**

1. 1. Diabetes Mellitus 2
   1. 1. 1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması 3
   1. 1. 2. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri 7
   1. 1. 3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları 8

1. 2. Tip 1 Diabetes Mellitus 13
   1. 2. 1. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tanısı ve Tanı Testleri 13
   1. 2. 2. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi 14
   1. 2. 3. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Prevalansı 16
   1. 2. 4. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tedavi Protokolü 17

1. 3. Oksidan ve Antioksidan Sistemler 22
   1. 3. 1. Oksidan Sistemler 22
   1. 3. 2. Antioksidan Sistemler 30

1. 4. Paraoksonaz-1 Enzimi 36

2. GEREÇ VE YÖNTEM **38**

2. 1. Örneklemin Seçilmesi ve Veri Toplanması 38

2. 2. TAS, TOS ve PON-1 Ölçümleri 39

2. 3. İstatistiksel Analiz 40

3.BULGULAR **42**

4.TARTIŞMA **50**

5.SONUÇ VE ÖNERİLER **57**

6.KAYNAKLAR **57**

7.EKLER **64**

8.ÖZGEÇMİŞ **65**

SİMGELER VE KISALTMALAR

2-hGG: 2 Saatlik Plazma Glukozu

ADA: American Diabetes Assosication

AGE: İleri Glikasyon Ürünleri

ALE: İleri Lipoksidasyon Ürünleri

AOPP: İleri Oksidasyon Protein Ürünleri

ASKVH: Atherosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKI: Beden Kütle İndeksi

CAT: Katalaz

DHA: Dokozahekzaenoik Asit

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPA: Eikozapentaenoik Asit

ER- α: Östrojen Reseptörü-α

ETS: ElektronTaşıma Sistemi

FPG: Açlık Plazma Glukozu

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLUT-1: Glukoz Transporter -1

GPx: Glutatyon Peroksidaz

GR: Glutatyon Redüktaz

GST: Glutatyon S-Transferaz

GSH: Glutatyon

HbA1C: Glikolize Hemoglobin

HDL-Kolesterol: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HHS: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

İVH: İntraventriküler Hemoraji

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL-Kolesterol: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MDA: Malondialdehit

NPH: Neutral Protamin Hagedorn

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PG: Plazma Glukozu

PON-1: Paraoksonaz-1

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

PVL: Periventriküler Lökomalazi

RCT: Ters Kolesterol Taşınımı

RDS: Respiratuvar Distress Sendromu

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

ROP: Prematüre Retinopatisi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SOD: Süperoksit Dismutaz

SVH: Serebrovasküler Hastalık

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TAA: Toplam Antioksidan Aktivite

TAC: TotalAntioksidan Kapasite

TAOP: Toplam Antioksidan Gücü

TAS: Total Antioksidan Seviye

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TOS: Total Oksidan Seviye

VLDL-Kolesterol: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO: World Health Organization

XO: Ksantin Oksdiaz

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1. Diyabetin Spesifik Tipleri **6**
Tablo 1. 2. Diyabetin Komplikasyonları **9**
Tablo 1. 3. Tip 1 Diyabetin Evrelemesi **14**
Tablo 1. 4. Tedavide kullanılan İnsülin Çeşitleri ve Özellikleri **20**
Tablo 1. 5. Reaktif Oksijen Türleri **24**
Tablo 1. 6. Reaktif Nitrojen Türleri **24**
Tablo 1. 7. Serbest Radikaller ve Reaksiyonları **26**
Tablo 1. 8. ROS'a karşı antioksidan mekanizmaları **30**
Tablo 1. 9. Endojen Antikosidanların Sınıflandırılması **31**
Tablo 1. 10. Eksojen Antioksidanların Sınıflandırılması **34**
Tablo 2. 1. TAS Referans Değerleri (mmol Trolox eqivalen/L) **39**
Tablo 2. 2. TOS Referans Değerleri (μmol H2O2Equiv./L) **40**
Tablo 3. 1. Deney ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Antropometrik Özellikleri **41**
Tablo 3. 2. Deney ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Bulguları **42**
Tablo 3. 3. Deney ve Kontrol Gruplarının TAS, TOS ve PON 1 Bulguları **43**
Tablo 3. 4. Tüm Gönüllülerin Tüm Parametrelerdeki Korelasyonları **44**
Tablo 3. 5. Deney ve Kontrol Gruplarının Glukoz ile TAS, TOS, PON-1 Değerleri Arasındaki Korelasyonlar **46**
Tablo 3. 6. Deney ve Kontrol Gruplarının Hba1c ile TAS, TOS, PON-1 Değerleri Arasındaki Korelasyonlar **47**
Tablo 3. 7. Deney ve Kontrol Gruplarının C-Peptid ile TAS ve TOS Değerleri Arasındaki Korelasyonlar **47**
Tablo 3. 8. Deney ve Kontrol Gruplarının TAS, TOS ve PON-1 Arasındaki Korelasyonu **48**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Diyabet Tanı Algoritması**……8**

Şekil 1. 2. Diyabet Atlası**……....17**

Şekil 1. 3. Moleküler Oksijenin İndirgenmesi**……....27**

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tip 1 DM Olgularında Total Antioksidan Seviyesi, Total Oksidan Seviyesi ve Paraoksonaz-1 Enzimi Seviyesinin İncelenmesi

Elif Şeyma DEMİROK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2019

Amaç: Bu çalışmamızda, tip 1 diyabette total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve Paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Tip 1 Diyabet tanısı almış 3-18 yaş arası 53 Tip 1 diyabetli çocuk ve 53 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin tanı ve takip amaçlı istenen rutin tetkiklerinden arta kalan serumlarından TAS, TOS ve PON-1 düzeyleri çalışıldı. Rutin çalışılmış olan glukoz, trigliserit, kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, C-peptid, insülin düzeyleri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Bulgular: Çalışmamızda; deney grubunda TAS ve TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0,001). Tip 1 diyabetlilerde HbA1c değeri ile total antioksidan seviye ve total oksidan seviye arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (sırasıyla r= -0,151; p=0,193, r=0,048; p=0,795). Plazma glukoz değeri ile paraoksonaz-1 enzimi düzeyi arasındaki korelasyon deney grubunda anlamlı değilken, kontrol grubunda negatif bir korelasyonun olduğu belirlendi (r= -0,288; p=0,033). Tip 1 diyabetlilerde TAS düzeyi ile TOS düzeyi ve PON-1 enzimi düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; r=0,344; p=0,12, r=0,344; p=0,012).

Sonuç: Çalışmamızda tip 1 diyabetlilerde TAS ve TOS düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber tip 1 diyabetlilerde glisemik kontrol belirteçleri (HbA1c, plazma glukozu) ile TAS, TOS ve Paraoksonaz-1 enzimi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye, Paraoksonaz-1, Tip 1 Diabetes Mellitus

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of Total Antioxidant Level, Total Oxidant Level and Paraoxonase-1 Enzyme Level in Type 1 DM Cases

Elif Şeyma DEMİROK

Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS/KONYA-2019

Objectives: In this study, we aimed to investigate how total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS) and paraoxonase-1 (PON-1) enzyme levels are affected in Type 1 Diabetes.

Materials and Methods: 53 children with Type 1 diabetes and 53 healthy children (control group) aged 3-18 years with type 1 diabetes were included in the study. Serum TAS, TOS and PON-1 levels were studied from the serum of the volunteers remaining from the routine examinations required for diagnosis and follow-up. glucose, triglyceride, cholesterol, LDL-Cholesterole, HDL-Cholesterole, C-peptide and insulin levels were obtained from hospital information management system.

Results: In our study; TAS and TOS levels were significantly lower in the experimental group compared to the control group ($p = 0.001$). There was no relationship between HbA1c value and total antioxidant level and total oxidant level in patients with type 1 diabetes ($r = -0.151$; $p = 0.193$, $r = 0.048$; $p = 0.795$ respectively). The correlation between plasma glucose level and paraoxonase-1 enzyme level was not significant in the experimental group, but it was found to have a negative correlation in the control group ($r = -0.288$; $p = 0.033$). There was a significant correlation between TAS and TOS and PON-1 enzyme levels in patients with type 1 diabetes ($r = 0.344$; $p = 0.12$, $r = 0.344$; $p = 0.012$ respectively).

Conclusion: In our study, TAS and TOS levels were found to be low in patients with type 1 diabetes. However, there was no significant relationship between glycemic control markers (HbA1c, plasma glucose) and TAS, TOS and Paraoxonase-1 levels in patients with type 1 diabetes.

Key Words: Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status, Paraoxonase-1, Type 1 Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus, hiperglisemi ve glukoz intoleransı ile karakterize çok sayıda etiyolojiden oluşan bir metabolik hastalık grubudur. Diabetes Mellitus'ta insülin salınımında, insülin etkisinde veya her ikisinde kusur mevcuttur ve bu kusurdan dolayı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar meydana gelir (Sen ve ark 2016). Uzun süreli hiperglisemi, kalp hastalıklarına, felç, körlük ve böbrek hastalıklarına yol açan makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Hipergliseminin yanında, hiperlipidemi ve oksidatif stres gibi diyabetin patogenezinde büyük rol oynayan birçok komplikasyon riski vardır (Asmat ve ark 2016). Vücudun glikozu uygun şekilde kullanma kabiliyetinin zayıfladığı metabolik bir hastalık olan diyabet, artık 21. yüzyılın bir salgını olarak ortaya çıkmaktadır (Kowluru ve Mishra 2015).

Oksidatif stres, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin antioksidan enzimlerin ve antioksidanların tamponlama kapasitesini aşması, yani reaktif oksijen türlerin üretimi ve imhası arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (Kayama ve ark 2015). ROS, çeşitli metabolik süreçlerin doğal bir yan ürünüdür ve normal metabolizma sırasında düşük seviyelerde üretilir. ROS oldukça reaktiftir ve karşısına çıkan elektronlarla etkileşime girer. Bu nedenle normal fizyolojik süreçte, hücrelere zarar verir (Walton 2017). Hipergliseminin uzun sürmesi ROS üretimini uyarır ve oksidatif strese neden olur. Diabetes Mellitus ile ilişkili olan yüksek kan glikolipidleri, glikoproteinler ve hipertansiyon seviyelerinde oksidatif stres belirgindir (Lotfy ve ark 2017). Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidanlar olarak bilinen moleküllerle giderilebilir (Poprac ve ark 2017).

Paraoksonaz-1 (PON-1), laktonlar, tiyolaktonlar, arilesterler, organofosfat pestisitler ve sinir gazları gibi çok sayıda farklı substrat grubunu hidrolize eder. PON-1 ağırlıklı olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-Kolesterol) ile birleşip kana salgılanır (Mackness ve Mackness 2019). PON-1 dokulardaki oksidaf stresi inhibe ederek kardiyovasküler korumada rol oynamaktadır. PON-1 hem düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL-Kolesterol) oksidasyonunu azaltır, hem de okside LDL-Kolesterolün üzerindeki okside lipidleri yıkar ve bunlarından makrofajlarca alınmasını önler (Karakurt ve ark 2012). Diabetes

Mellitus kardivasküler hastalıkların (KVH) ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda trigliseritler ve LDL-Kolesterol yükselmekte, HDL-Kolesterol ise düşmektedir (Savaş Tetik ve Tanrıverdi 2017).

Bu çalışmamızda, Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırmayı amaçladık.

1. 1. Diabetes Mellitus

Diyabet, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki sorunlardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetin sebep olduğu kronik hiperglisemi; çeşitli organların, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarının uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetersizliğinde rol oynar (ADA 2010). Diabetes Mellitus, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, dünyanın karşılaştığı en büyük salgınlardan biridir. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) en sık görülen formlardır, ancak daha az yaygın olan diğer spesifik tipler de mevcuttur (Zimmet ve ark 2016).

"Diabetes" ve "Mellitus" terimleri Yunanca'dan gelmektedir. “Diabetes”, “geçiş yolu, sifon” anlamına, “Mellitus” ise “tatlı, şekerli” anlamına gelir. Yunanlılar’da, diyabet hastaları tarafından üretilen aşırı idrar miktarından dolayı sinek ve arıları çektiği düşünülmektedir. Eski Çinliler’de Diabetes Mellitus tanısının geleneksel yolu, karıncaların bir kişinin idrarına çekilip çekilmediğini gözlemlemekti. Ortaçağda, Avrupalı doktorlar diyabeti idrarın tadına bakarak test etmişlerdir (Piero ve ark 2015). Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğunda diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve hipertansiyon, atheroskleroz ve felç gibi yaşamı tehdit eden makrovasküler komplikasyonlar gelişir (You ve Henneberg 2016).

Diyabet prevalansının 20-79 yaş arası bireylerde ciddi bir şekilde artacağı, 2035 yılında 592 milyon kişinin, 2045 yılında ise 629 milyon kişinin diyabet olacağı tahmin edilmektedir (Çelik ve ark 2018). Diabetes Mellitus, dünyadaki hemen hemen her popülasyonda bulunabilen bir hastalıktır ve epidemiyolojik kanıtlar, etkili önleme

ve kontrol programları olmadan diyabetin küresel olarak artmaya devam edeceğini göstermektedir (Atlas 2015).

1. 1. 1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında Tip 1, Tip 2, Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Diğer Tipler olarak önerilen diyabetin klasik sınıflandırması halen en çok kabul gören sınıflandırmadır (Kharroubi ve Darwish 2015). ADA'nın belirlediği son sınıflandırmaya göre Diabetes Mellitus şu şekilde genel kategorilere ayrılabilir:

1. Tip 1 Diyabet (*otoimmün-hücre yıkımı nedeniyle, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan tip*)
2. Tip 2 Diyabet (*İnsülin direncinin arka planında sıklıkla ilerleyen b-hücresi insülin sekresyon kaybı nedeniyle oluşan tip*)
3. Gestasyonel Diyabet (*Gebeliğin ikinci veya üçüncü döneminde teşhis edilen, gebelikten önce açıkça belirgin olmayan diyabet tipi*)
4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri (*Diğer nedenlerden dolayı, örneğin, monogenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları ve ilaç veya kimyasal kaynaklı oluşan diyabet tipleri*) (ADA 2018)

1. 1. 1. 1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Önceden "insüline bağımlı diyabet" veya "genç başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılan bu form, diyabetin % 5-10 kadarını oluşturan ve çoğunlukla pankreas β-hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanan diyabet tipidir (ADA 2019).

Tip 1 Diabetes Mellitus, pankreatik β hücrelerin uzun süre otoimmün saldırıya uğraması sonucu ortaya çıkar, a hücreleri ve δ hücreleri korunurken β hücre popülasyonunun büyük kısmı imha olur. β hücrelerinin imhası, insülin üretmede yetersizlik olarak ortaya çıkar ve sonuçta T1DM'li hastalar ömür boyu insüline bağımlı kalır (De Beeck ve Eizirik 2016). Tip 1 genellikle, β hücresinin tahrip olmasına yol açan otoimmün süreçleri tanımlayan antiglütamik asit dekarboksilaz, adacık hücresi veya insülin antikorlarının varlığı ile karakterizedir (Baynes 2015). Tip 1 Diabetes Mellitus gelişmiş ülkelerde tüm DM'nin yaklaşık% 5 ila 10'unu

kapsamaktadır ancak bu sayı gelişmekte olan ülkelerde daha da yüksektir. Tip 1 Diabetes Mellitus ayrıca tip 1A ve tip 1B olarak kategorilere ayrılmaktadır (Sen ve ark 2016). ADA komitesi, bağışıklık aracılı tip 1 diyabet için tip 1A diyabet ve idiyopatik tip 1 diyabet için ise tip 1B'nin kullanılmasını önerdi (Atkinson ve Eisenbarth 2001).

Tip 1 Diabetes Mellitus her yaşta görülebilir ancak sıklıklı çocukluk çağında ortaya çıkar. Tip 1 diyabet ilk olarak enfeksiyonların etkisi ile okuma başlama dönemlerinde, ikinci olarak ergenlik çağında artan büyüme hormonları, cinsiyet hormonları ve stres sebebiyle 10-14 yaşları arasında görülme sıklığı açısından iki kez zirve yapar (Acar ve ark 2017).

1. 1. 1. 2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının düzensizliğine sebep olur. Tip 2 Diabetes Mellitus, genetik ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü bir hastalıktır. Fizyopatolojik değişikliklerin hepsi kan glukoz seviyelerinin kontrolünü aşamalı olarak engelleyen ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açan β hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve kronik enflamasyon ile karakterizedir (DeFronzo ve ark 2015).

İnsülin etkisi ile insülin sekresyonu arasındaki feedback, karaciğer, kas ve yağ dokusu ve pankreas adacık β-hücreleri gibi insüline duyarlı dokularda, insülinin etkisi T2DM 'deki hücre fonksiyon bozukluğundan etkilenir ve bu da kanda anormal glikoz seviyelerine yol açar. T2DM'de insülin direnci, karaciğerde glikoz üretiminin artmasına, kas ve yağ dokusunda kas glikoz alımının belirli bir miktarda azalmasına sebep olur. Ek olarak, β hücre disfonksiyonu, hali hazırda normal glikoz seviyelerini korumak için yetersiz olan insülin salınımının daha da azalmasına neden olur (Zheng ve ark 2018).

Tip 2 diyabet prevalansı son birkaç on yılda çarpıcı bir şekilde artmıştır ve önümüzdeki on yıllarda daha da fazla büyüme öngörülmektedir (Rawshani ve ark 2017). Küresel olarak yükselen obezite, fiziksel aktivitede yetersizlik ve yüksek enerjili diyetler, tip 2 diyabetli hastaların sayısında görülmemiş bir artışa neden olmuştur. 698,782 kişinin katıldığı bir meta analiz çalışmasında tip 2 diyabet,

koroner kalp hastalığı riskinin artması, iskemik inme ve vasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Chatterjee ve ark 2017).

1. 1. 1. 3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus, gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğudur ve "gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde gelişen ve değişken şiddetli hiperglisemiye neden olan glukoz intoleransı tipi" olarak tanımlanır (Chiefari ve ark 2017). Gestasyonel diyabet, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan heterojen bir hastalıktır. İnsülin rezistansının yanı sıra bozulmuş pankreas b-hücre fonksiyonu ile karakterizedir ve gelecekteki diyabetin iyi bilinen bir belirleyicisidir. Doğumdan hemen sonra GDM öyküsü olan kadınların %10'unda tip 2 diyabet teşhis edilir. 10 yıllık bir takipte, risk % 70'e kadar yükselebilir (Koivusalo ve ark 2016).

Gestasyonel diyabetten etkilenen gebeliklerde, sezaryen ve operatif vajinal doğum riski, makrozomi, omuz distosisi, yenidoğan hipoglisemi ve hiperbilirubinemi riski artmaktadır. GDM'den etkilenen çocukların da yaşamın erken döneminde obezite ve T2DM gelişme riski daha yüksektir (Kampmann ve ark 2015).

Rutin doğum öncesi bakımda GDM için risk faktörleri şunlardır (Sathyapalan ve ark 2010):

- Beden Kütle İndeksi (BKI)> 30 kg/m^2;
- Önceki Doğumlarda Makrozomik Bebek (4,5 kg);
- Önceki Hamileliklerde Geçirilmiş GDM;
- Ailede Diyabet Öyküsü
- Diyabet Prevalansı Yüksek Etnik Köken (Güney Asya, Karayipler veya Orta Doğu).

1. 1. 1. 4. Diğer Spesifik Tipler

Pankreasın β hücrelerindeki genetik fonksiyon bozukluğu, ilaçlar, genetik sendromlar, toksik maddeler, inflamatuar hastalıklar, insülinin fonksiyonundaki genetik bozukluklar gibi pankreasa etki eden çeşitli sebeplerde ortaya çıkan

hiperglisemiler bu gruba dahildir (Yalın ve ark 2011). Diyabetin spesifik tipleri Tablo 1.1.'de verilmiştir (Tanrıverdi ve ark 2013, DeFronzo ve ark 2015).

Tablo 1. 1. Diyabetin Spesifik Tipleri

Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Bozukluklar • HNF1A MODY • HNF4A MODY • HNF18 MODY • GCK MODY • MtDNA 3243 MIDD • KCNJ11 PNDM • KCNJ11 DEND • 6q24 TNDM • ABCC8 TNDM • INS PNDM • WFS1 Wolfram Sendromu • FOXP3 IPEX Sendromu • EIF2AK3 Wokott- Rallison Sendromu	**İlaç veya Kimyasala Bağlı** • Nikotinik Asit • Glukokortikoidler • Tiroid Hormonu • Alfa-Adrenerjik Agonistleri • Beta- Adrenerjik Agonistleri • Tiazidler • Dilantin • Pentamidin • Vacor • İnterferon Alfa Tedavisi • Statinler • L-asparjin • Antipsikotik İlaçlar • Yüksek Etkili Antiviral Tedaviler
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları • Pankreatit • Kistik Fibrozis • Travma/Pankreotektomi • Neoplazi • Fibrokalküloz pankreopati • Hemokromatozis • Diğer	**Nadir Görülen İmmün Aracılı Diyabetler** • İnsülin Otoimmün Sendromu • Anti-insülin Reseptör Antikorları • Stiff Man Sendromu • Diğer
İnsülin Fonksiyonunda Genetik Bozukluklar • INSR Tip A İnsülin Direnci • INSR Leprechaunizm • INSR Rabson-Mendenhall Sendromu • LMNA FPLD • PPARG FPLD • AGPAT2 CGL • BSCL CGL • Lipoatrofik diyabet	**Diğer Genetik Sendromlar** • Down Sendromu • Klinefelter Sendromu • Lawrance-Moon-Biedl Sendromu • Friedreich's Ataksisi • Huntington's Koresi • Wolfram Sendromu • Turner Sendromu • Prader-Wills Sendromu • Porfiria • Myotonik Distrofi • Diğer
Endokrinopatiler • Cushing Sendromu • Akromegali • Hipertiroidi • Aldostreronoma • Feokromositoma • Somatostatinoma • Glukagonoma • Diğer	**Enfeksiyonlar** • Konjenital Rubella • Sitomegalovirüs • Diğer

1. 1. 2. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diyabet teşhisi; 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya HbA1C kriterlerinden sonra açlık plazma glukozu (FPG) veya 2 saatlik plazma glukozu (2-hGG) değeri temelinde plazma glikoz kriterlerine göre konulabilir (ADA 2019). FPG, 75-g OGTT ve A1C'den sonra 2 saatlik plazma glukozu, teşhis testi için eşit derecede uygundur. HbA1C, FPG ve OGTT ile karşılaştırıldığında, daha fazla rahatlık (açlık gerektirmeyen), daha fazla preanalitik stabilite, stres ve hastalık sırasında daha az bozulma gibi birçok avantaja sahiptir (ADA 2017).

Son ADA tanı kriterlerinden bir tanesi saptanırsa diyabet tanısı konulur. Bu kriterler şu şekilde bildirilmiştir (ADA 2018);

- Diyabetin klinik semptom ve bulguları olan kişilerde rastgele plazma glukozunun (PG) ≥ 200 mg/dl olması
- Farklı zamanlarda iki kez ölçülen açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl olması
- Ağızdan verilen 75 gr'lık glukoz yüklemesini takiben 2 saat sonraki Plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması.

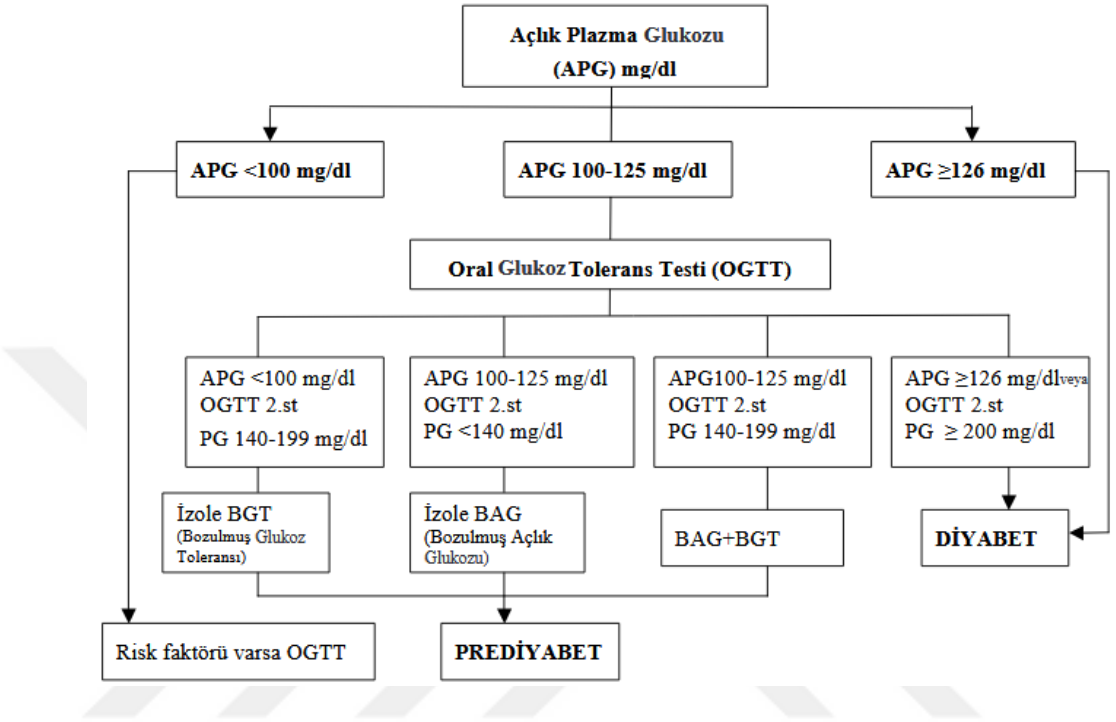
(Test Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 g/gün) alımından sonra açlık durumunda 300 ml su içinde eritilmiş 75 gr glukoz kullanılarak yapılmalıdır. Test sırasında dolaşılmamalı, sigara içilmemeli, inaktivite sağlanmalıdır.)

Not:24-28. gebelik haftasında 2 saatlik 75 g OGTT, hem Avrupa Diyabet Araştırma Derneği, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG), ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmektedir (Kampmann ve ark 2015).

- HbA1C ≥ %6,5 olması

Glikolize Hemoglobin(HbA1C): Hemoglobinin in vivo ömrü 90 ila 120 gündür. Bu süre zarfında, hemoglobin ve glikoz kombinasyonu ile oluşturulan ketoamin bileşiği olan glikolize hemoglobin A oluşur. Birkaç glikolize hemoglobin alt fraksiyonu izole edilmiştir. Bunlardan, glikolize

edilmiş hemoglobin A fraksiyonu HbA1c, ortalama glukoz konsantrasyonunun retrospektif bir göstergesi olarak hizmet eder. HbA1c, kan şekeri kontrolünün izlenmesi için temel bir gösterge olarak önerilmektedir. Kan HbA1c≥ 6,5% diyabet olarak kabul edilir (Baynes 2015)



Şekil 4. 1. Diyabet Tanı Algoritması (Coşansu 2015)

Diyabet tanı kriterlerine göre tanı algoritması Şekil 1.1.'de gösterildiği gibidir.

1. 1. 3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes Mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, laktik asidoz, non ketotikhiperosmolar koma olarak ayrılır. Kronik komplikasyonlar da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Hiperglisemi diyabetik komplikasyonlarda rol oynayan önemli bir patolojik faktördür (Reddy ve ark 2015).

Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerindeki %1'lik düşüşün; diyabetle ilgili komplikasyonların tümünde %21, diyabet ilişkili ölümlerde %27, miyokard infarktüs riskinde %14, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir (Altun 2010). Diyabetin komplikasyonları Tablo 1.2.'de verilmiştir (Lotfy ve ark 2017).

Tablo 1. 2. Diyabetin Komplikasyonları

Merkezi ve periferik sinir sistemleri • Beyin felci • Otonom nöropati • Periferik nöropati (Motor ve duyu bozuklukları)	**Gözler** • Retinopati • Katarakt • Körlük
Kardiyovasküler Sistem • Kardiyomiyopati • Miyokardiyal enfarktüs • Ateroskleroz • Hipertansiyon • Endotel hücre disfonksiyonu	**GİS** • Gecikmiş gastrik boşalma • İshal • Kabızlık • Dispepsi • Ekzokrin bezi yetersizliği
Ağız • Ağız hastalıkları (Çürük, diş eti iltihabı, periodontal abnormaliteleri, enfeksiyonlar)	**Cilt** • Yara iyileşme bozukluğu • Cilt enfeksiyonu
Böbrekler • Nefropati • Proteinüri • Glukozüri • Böbrek yetmezliği	**Genital Sistem** • İktidarsızlık • Cinsel işlev bozukluğu • Ürogenital işlev bozukluğu
Kemikler • Osteopeni • Kırıklar	**Ayaklar** • Ayak ülseri • Ayak amputasyonu

Akut Komplikasyonlar

- **Diyabetik Ketoasidoz:** Diyabetik ketoasidoz genellikle T1DM tanısı anında ortaya çıkan akut bir komplikasyondur. İnsülin yokluğu veya insülin karşıtı hormonların artmasıyla beraber metabolik kontrol bozulur ve sonucunda metabolik asidoz, hiperglisemi, kenonüri, hiperosmolarite, ketonemi bulguları ortaya çıkar (Acar ve ark 2017).
- **Nonketotik hiperosmolar koma:** Hiperosmolar hiperglisemik durum da denmektedir. HHS'de ya az miktarda ketoasit birikimi vardır veya ketoasit birikimi yoktur. Plazma glukoz konsantrasyonu sıklıkla 1000 mg / dl'yi aşar, plazma ozmolalitesi 380 mosmol / kg'a ulaşır ve nörolojik anormallikler gerçekleşir. pH> 7,30, serum bikarbonat> 20 mEq/l ve serum glikozu> 600 mg/dl olan hastalar HHS olarak kabul edilmiştir (Hirsch ve Emmett 2018).

- **Laktik asidoz koması:** Laktik asidoz, artmış plazma laktat konsantrasyonu 4-5 mmol/l 'yi aştığında oluşur. Normal plazma laktat konsantrasyonu 0,5-1,5 mmol/l 'dir (Sargın ve ark 2011).
- **Hipoglisemi koması:** Tip 1 diyabette en çok karşılaşılan akut komplikasyonlardan biridir. Kan şekerinin 55-65 mg/dl'nin altına düşmesi olarak tanımlanır. Hipoglisemiye, insülinin veya oral antidiyabetik dozunun fazla alınması, öğün atlama, öğün geciktirme, yetersiz besin, uzun süresli fiziksel aktivite, ishal, alkol, kusma, menstruasyon sebep olabilmektedir (Özel 2010). Hipogliseminin titreme, terleme, taşipne, solukluk, konvülziyon, kusma, hipotermi gibi semptomları vardır (Bülbül ve Uslu 2016).

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kan viskozitesinde artış, kapiller bazal membranda kalınlaşma, kapiller geçirgenik artışı ve trombosit fonksiyonlarında bozulma, metabolik kontrolün seviyesine ve diyabetin süresine bağlı olmakla beraber, mikrovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır (Önmez 2017). DM ve ilişkili mikrovasküler komplikasyonları olan hastaların, özellikle serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar ve erken ölümle sonuçlanan yüksek ateroskleroz riski altında görüldüğü belirtilmektedir (Chawla ve ark 2016).

- **Diyabetik Nefropati:** Diabetes Mellitus aynı zamanda kronik böbrek hastalığı gelişimi için ana risk faktörlerinden biridir. Nefropati gelişme riski tip 1 diyabette %30, Tip 2 diyabette %20'dir (Romão Junior 2004). Diyabetik nefropati, idrarda albümin atılımının artması (≥30 mg/gün) ya da sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile karakterizedir (Önmez 2017). Hiperglisemi hem doğrudan etki ederek, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin artışına yol açarak nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları tetikler. Hiperglisemi diyabetik nefropatinin erken evrelerinde patolojik süreçi tetikleyen başlıca faktördür (Atasoy ve ark 2015). Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının en sık sebebidir ve yeni vakaların yaklaşık% 45'inde rolü vardır. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (Domingueti ve ark 2016).

- **Diyabetik Nöropati:** Hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan diyabetik nöropati, hem periferik hem de otonom sinirlerde etki gösterir ve diyabetik popülasyonun neredeyse yarısını etkiler. Diyabetik nöropati gelişme riski hipergliseminin süresi ve miktarıyla doğru orantılıdır (Chawla ve ark 2016). Diyabetik nöropatik komplikasyonların ilerlemesi uzun yıllar süren hipergliseminin ardından yüksek oranda hızlanmaktadır. Kronik hiperglisemi, aritmi, gastroparezi, idrar kaçırma ve cinsel işlev bozukluğu gibi duyusal veya motor nöropatik problemlere yol açabilir. Bununla birlikte, uzun süreli diyabeti olan hastalarda bir veya daha fazla nöropati türü olabilir (Lotfy ve ark 2017).
- **Diyabetik Retinopati:** En sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Küresel olarak 20-74 yaş arası diyabetli bireylerde en önemli görme kaybı sebebidir. Diyabetik retinopatide kronik hiperglisemi, hipoksiye, oksidatif strese ve inflamasyona neden olarak retinadaki yapının bozulmasına sebep olmaktadır (Uğurlu ve ark 2018). Bu, diyabetin ilk birkaç ayında tespit edilen, zamana bağlı bir hastalıktır, ancak insidansı zamanla dramatik olarak artar ve 20-25 yıllık diyabet sonrası hastaların neredeyse% 90'ı retinopati belirtileri gösterir (Kowluru ve Mishra 2015).

Makrovasküler Komplikasyonlar

- **Koroner arter hastalığı:** Diyabet hastalarının kalp hastalığı ve inme geçirme olasılığı diyabeti olmayan bireylere göre dört ya da beş kat daha fazladır ve kardiyovasküler komplikasyonlar tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (Giannini ve ark 2011). Aterosklerotik süreç çocuklukta başlar ve ASKVH'nın çocukluk döneminde gerçekleşmesi beklenmemesine rağmen bazı çalışmalar, tip 1 diyabetli gençlerin tanıdan sonraki ilk on yılında subklinik KVH olabileceğini göstermektedir (ADA 2018). Diabetes Mellitus kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Diabetes Mellitus'lu hastalarda trigliseritler ve LDL-Kolesterol yükselir, HDL-Kolesterol ise düşer. Plazma glukozunun düzensiz olduğu vakalarda dislipidemi daha sık görülmektedir (Savaş Tetik ve Tanrıverdi 2017). Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda, dislipidemi varlığı, kardiyovasküler riski önemli ölçüde arttırır. Tip 1 diyabetli hastalarda

diabetes mellitus olmayanlara göre ateroskleroz gelişme riski 2-4 kat daha fazladır ve kardiyovasküler olaylar bu hastalarda toplam mortalitenin %44'ünü oluşturur (Homma ve ark 2015).

- **Serebrovasküler hastalık:** Serebrovasküler hastalıklar beyindeki bir bölgenin iskemi ya da kanama sonucunda kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi, beyinle ilişkili kan damarlarının birincil patolojik hasarı olarak tanımlanır. DM hastalarında insülinin salınımının azalması ateroskleroz riskini artırır ve bu da serebral küçük damarlarda oklüzyonlara sebep olur. DM'li hastalarda inme riskinin arttığı vurgulanmıştır. İnme ve iskemik kalp hastalıkları gibi serebrovasküler hastalıklar diyabetin makrovasküler hastalıklarındandır (Şahin ve ark 2015).
- **Periferik arter hastalığı:** Periferik arter hastalığı (PAH), ateroskleroz sonucu alt ekstremiteyi besleyen ana damarlarda gelişen arteriyel darlık ve tıkanmaya bağlı olarak meydana gelir. Periferik asrter hastalığına sahip bireylerde fiziksel aktivite kapasitesi ve yürüme mesafesi oldukça kısıtlanır. PAH, SVH (Serebrovasküler Hastalık) ve kardiyak komplikasyon riskleriyle aynı mortalite risklerine sahiptir (Kara ve ark 2016).

1. 2. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus, pankreas adacık β-hücrelerinin kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkan insülin eksikliğinden dolayı ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik bir otoimmün hastalıktır. Semptomatik başlangıç yaşı genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde olmasına rağmen, bazen semptomlar daha sonra gelişebilir (Katsarou ve ark 2017). Olguların büyük kısmında (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, az bir kısmında (%10) ise beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Aras ve ark 2019). ADA komitesi, immün aracılı diyabet için tip 1A diyabet ve ciddi insülin eksikliği olan immün olmayan diyabet için tip 1B'nin kullanılmasını önerdi (Atkinson ve Eisenbarth 2001).

İmmün aracılı Tip 1 Diyabet; doku yatkınlığı zemininde enfeksiyonlar, toksinler, stres gibi çevresel faktörlerle tetiklenir ve otoimmün olarak pankreas β hücrelerinde hasar meydana gelmesidir. Bu β hücre hasarı ilerleyicidir. β hücre miktarı %80-90 oranı kadar azaldığında klinik diyabet semptomları görülür (Dinççağ 2011). Otoimmün markerlar arasında adacık hücresi otoantikorları ve GAD otoantikorları (GAD65), insülin, tirozin fosfatazlar IA-2 ve IA-2 and ve ZnT8 bulunur. Tip 1 diyabet, bu otoimmün markerlerin birinin veya daha fazlasının mevcudiyeti ile tanımlanır. Hastalık, DQA ve DQB genleriyle bağlantısı olan güçlü HLA ilişkilerine sahiptir (ADA 2019).

Bazı tip 1 diyabet formları, bilinmeyen etiyolojilere sahiptir. İdiyopatik Tip 1 Diyabet hastalarında kalıcı insülinopeni ve diyabetik ketoasidoz eğilimi mevcut fakat beta hücre otoimmünitesine dair bir kanıt yoktur (Ta 2014). Bu diyabet formuna sahip kişiler epizodik DKA'dan muzdariptir ve ataklar arasında değişken derecelerde insülin eksikliği sergilerler. Bu diyabet şekli güçlü bir şekilde kalıtsaldır ve HLA ile ilişkili değildir (ADA 2019).

1. 2. 1. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tanısı ve Tanı Testleri

Tip 1 diyabet sıklıkla aniden gelişir ve polidipsi, poliüri, enürezis, enerji eksikliği, aşırı yorgunluk, polifaji, ani kilo kaybı, yavaş iyileşen yaralar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve şiddetli dehidrasyon ve diyabetik ketoasidoz ile bulanık görme gibi semptomlara neden olabilir (Kharroubi ve Darwish 2015). Tip 1 diyabeti olan çocuklar için diğer tipik gösterge, bulantı, kusma, dehidratasyon ve uyuşukluk

şikayeti ile diyabetik ketoasidoz'dur (Cooke ve Plotnick 2008). Tip 1 diyabet hastalarında genellikle akut diyabet semptomları ve belirgin şekilde yüksek kan glukoz seviyeleri mevcuttur ve hastaların yaklaşık üçte birine hayatı tehdit eden DKA teşhisi konulur (ADA 2017). Klasik semptomları olan bir hastada, plazma glikozunun ölçülmesi diyabeti (hiperglisemi veya hiperglisemik kriz belirtileri artı rastgele bir plazma glikozu ≥ 200 mg/dl [11,1 mmol/l] teşhis etmek için yeterlidir (ADA 2019).

Diyabet tanısı, hiperglisemi ile konur. Spesifik analizlerle (örneğin, IAA, GADA, ICA512A / IA2A) anti-adacık otoantikor tayini, tip 1A diyabetin teşhisinde kullanılabilir (Atkinson ve Eisenbarth 2001).

Tip 1 diyabetin ADA'ya göre evrelemesi Tablo1.3.'te gösterilmiştir (ADA 2017).

Tablo 1. 3. Tip 1 Diyabetin Evrelemesi

	1.Evre	**2.Evre**	**3.Evre**
Evre	• Otoimmünite • Normoglisemi • Presemptomatik	• Otoimmünite • Disglisemi • Presemptomatik	• Yeni Başlayan Hiperglisemi • Semptomatik
Tanı Kriterleri	• Çoklu Otoantikorlar • IGT Veya IFT Yok	• Çoklu Otoantikorlar • Disglisemi: IFG ve/veya IGT • FPG 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) • 2 Saatlik PG 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA1c'de% 5,7–6,4 (39-47 mmol/mol) veya ≥10% artış	• Klinik Semptomlar • Standart Kriterlere Göre Diyabet

1. 2. 2. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi

Otoimmün hastalıkların büyük çoğunluğu gibi, Tip 1 diyabetin primer nedeni hala bilinmemektedir. Tip 1 Diabetes Mellitus, a-(salgılayan glukagon),

δ-(somatostatin) ve PP-(pankreatikpolipeptit) hücreleri gibi diğer Langerhans hücrelerinin belirgin patolojik değişiklikleri olmadan, spesifik olarak β hücreleri ile karakterize edilir (Zaccardi ve ark 2016).

Genetik

Tip 1 Diabetes Mellitus duyarlılık genleri, 6. kromozom üzerindeki insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II bölgesinde keşfedilmiştir. HLA genleri, tip 1 diyabetin toplam genetik riskinin yarısından sorumludur (Sen ve ark 2016). Uzun zamandır Tip 1 diyabetin klinik teşhisi sırasında adacık otoantikorlarının HLA-DR-DQ haplotipleri veya alelleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip 1 diyabet HLA-DR3-DQ2 ve HLA-DR4-DQ8 haplotipleri ile tek başına veya kombinasyon halinde güçlü bir şekilde ilişkilidir (Pociot ve Lernmark 2016).

Çevresel Faktörler

Bazı çalışmalar farklı çevresel faktörleri tip 1 diyabet insidansıyla ilişkilendirmiştir. Örneğin hijyen hipotezinde erken çocukluk döneminde bulaşıcı maddelere maruz kalmanın tip 1 diyabet gibi bazı hastalıklara karşı koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir. Başka bir hipotezde ise, emzirme süresi ile genetik olarak yatkın çocukların tip 1 diyabet geliştirme riski arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca yüksek oranda işlenmiş gıdaların otoimmünolojik yanıtı hızlandırarak hasara yol açabileceğini belirten veriler mevcuttur (Korzeniowska ve ark 2016). Yiyeceklerdeki veya sudaki toksinler, genetik açıdan duyarlı kişilerde otoimmün mekanizmaları aktive edebilir ve toksinlere maruz kalma, pankreas adacık hücresi ölümü ile sonuçlanabilir (Rewers ve Ludvigsson 2016).

Viral Enfeksiyonlar

Çalışmalarda tip 1 diyabetin potansiyel bir nedeni olarak viral enfeksiyonlara dikkat çekilmektedir. Bazı enterovirüsler in-vivo ve in-vitro insan pankreas adacıklarına karşı bir tropizliğe sahiptir ve son zamanlarda tip 1 diyabet tanısı alan hastaların pankreasında tespit edilmiştir (Rewers ve Ludvigsson 2016). Viral faktörler arasında konjenital kızamıkçık, enterovirüs ile virüs enfeksiyonu, rotavirüs, herpes virüsü, sitomegalovirüs, endojen retrovirüs ve Ljungan virüsü bulunur (Kharroubi ve Darwish 2015). Viral enfeksiyonlar, doğal öldürücü hücrelerin ve T

hücrelerinin adacıklara alımını, INF-a, INF-P, IFN-P, tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-1gibi lokal enflamatuar sitokinlerin üretimini artırır. Enfeksiyonun akut fazında, virüsler spesifik olarak pankreas β hücrelerini hedef alır ve bu hücrelerde çoğalır. Bu da doğrudan β-hücresinin tahrip olmasına ve sitotoksik immün tepkinin indüklenmesine yol açar (De Beeck ve Eizirik 2016).

Adacık Otoantikorları

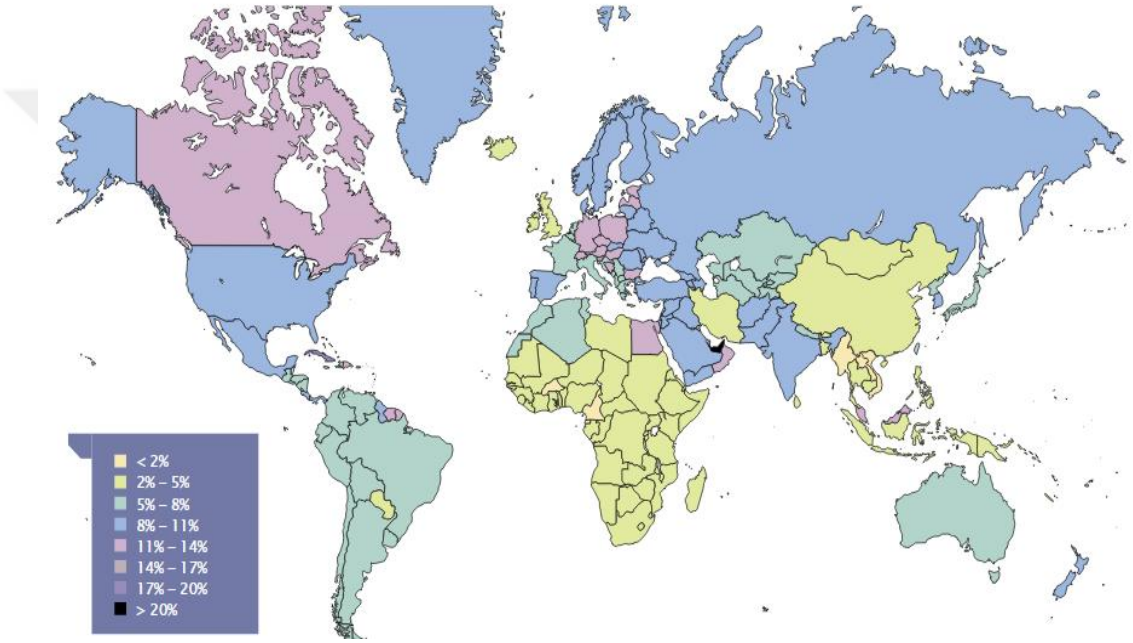
İnsan adacıklarında β hücreleri, hücrelerin yaklaşık olarak % 60'ını oluşturur ve glukagon üreten α hücreleri (% 30), somatostatin üreten δ hücreler (% 10) ve pankreatik polipeptid üreten hücreler (% 1) ile iç içedir. Adacık içinde, β hücreleri, gap junctions yoluyla fonksiyonel bağlantı gösteren seyrek alt kümeler oluşturur. Her adacık 100-500 μU insülin içerir, böylece bütün endokrin pankreas sağlıklı bir yetişkin için 10 günlük tedarik sağlar. ATP, çinko gibi hormonal olmayan endokrin hücre ürünleri ve nörotransmiterler β hücre fonksiyonunu etkiler (DeFronzo ve ark 2015). Pankreas adacık hücrelerine karşı otoantikorların varlığı tip 1 diyabetin ayırt edici özelliğidir. Bu otoantikorlar arasında adacık hücresi otoantikorları ve insülin (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD, GAD65), protein tirozin fosfataz (IA2 ve IA2) ve çinko taşıyıcı protein (ZnT8A) gibi otoantikorlar bulunur. Bu pankreas otoantikorları, tip 1 diyabetin özellikleridir ve bu hastaların serumunda hastalığın başlamasından aylar veya yıllar önce tespit edilebilir (Kharroubi ve Darwish 2015).

1. 2. 3. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Prevalansı

Diabetes Mellitus (DM), dünya çapında yetişkin nüfusun % 8,3'ünü oluşturan yaklaşık 383 milyon yetişkini etkileyen bir hastalıktır. Diabetes Mellitus'un 2035'te 592 milyona ulaşması yani yetişkinlerin yaklaşık % 10,1'ini etkilemesi tahmin edilmektedir, ki bu her 10 saniyede bir üçten fazla insanın diyabet olmasına eşdeğerdir (Domingueti ve ark 2016). Diyabetli tüm bireylerin, sadece % 10-15'i Tip 1 Diabetes Mellitus'a sahiptir. Bununla birlikte, Tip 1 Diabetes Mellitus 15 yaş altı çocuklarda en yaygın diyabet şeklidir ve 500.000'den fazla çocuk şu anda küresel olarak bu durumla yaşamaktadır (Katsarou ve ark 2017). Tüm tip 1 diyabet vakalarının dörtte üçü 18 yaş altı bireylerde teşhis edilir (ADA 2018). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tahminlerine göre her yıl dünyada 14 yaşın altında 79000 çocuk Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almaktadır. Türkiye'de ise her yıl ortalama

1500-1700 çocuğa Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı konulduğu tahmin edilmektedir (Ayar ve Öztürk 2015).

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) çıktılarına göre, Tip 1 Diabetes Mellitus her yıl yaklaşık %3 artmaktadır. Tip 1 diyabet en çok Avrupa'da görülmekle birlikte, insidansının 140.000 olduğu belirtilmiştir ve her yıl 21.600 yeni vaka artışı görülmektedir. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında ise; Tip 1 diyabet prevalansının 0,75/1.000 olduğu ve bu orankız çocuklarında 0,79/1.000 iken, erkek çocuklarında görülme oranı 0,72/1.000 olduğu saptanmıştır (Sürücü ve Aydın 2018).



Şekil 1. 5. Diyabet Atlası (Atlas 2015)

Tüm dünyadaki mevcut diyabet durumu Şekil 1.2.'deki diyabet atlasında verilmiştir. 2003 yılında, dünya çapında yaklaşık 194 milyon insanın veya 20-79 yaş grubunun % 5,1'inin diyabet olduğu tahmin edilmekteydi. Bu tahminin 2025 yılına kadar yetişkin nüfusta yaklaşık 333 milyona veya % 6,3'e yükselmesi bekleniyor (Atlas 2015).

1. 2. 4. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tedavi Protokolü

Diyabetik hastalarda metabolik kontrolün sağlanması komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Metabolik kontrolün yetersiz olduğu diyabetik hastaların hem yaşam kaliteleri daha kötüdür hem de komplikasyonlardan

kaynaklı yetilerini kaybetme ihtimali daha fazladır (Kara ve Çınar 2011). Diyabetli hastaların kontrolünde ana hedefler semptomları ortadan kaldırmak, komplikasyonlardan kaçınmak veya komplikasyon gelişimini yavaşlatmaktır (Bulutlar 2015). Tip 1 diyabetli hasta popülasyonu için, pediatrik diyabet yönetimi konusunda eğitim almış ve tip 1 diyabetli çocukların ve ergenlerin zorluklarına duyarlı uzmanlar tarafından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından bakım sağlamalıdır. Diyabetin kendi kendini yönetme eğitimi ve desteğinin, tıbbi beslenme tedavisinin ve psikososyal desteğin teşhis sırasında ve sonrasında düzenli olarak sağlanması ve sonrasında büyüyen çocukla birlikte ailenin de duygusal ihtiyaçlarının deneyimli kişilerce uygun bir biçimde karşılanması esastır (ADA 2018).

Diyabette öğrenilmesi gereken faktörler şu şekilde bildirilmiştir (Bayrak ve Çolak 2012);

- Diyabetin tanımı
- Tedavi seçenekleri
- Beslenme Tedavisi
- Fiziksel Aktivite
- Diyabet ilaçları ve kullanımı hakkında bilgi
- Kan şekeri ve diğer parametreleri kendi kendine yönetme
- Akut komplikasyonlar ve saptama, önleme, tedavi
- Kronik komplikasyonlar ve saptama, önleme, tedavi
- Psikolojik problemler
- Sağlık ve davranış değişikliklerini olumlu yönde geliştirebilmek için kişisel stratejiler
- Gebelik planlayan hastalar için gebelik öncesi tedbirlerini, GDM'nin ne olduğu ve hamilelik sırasında diyabet tedavisinin nasıl yapıldığı

Eğitimin Önemi

Diyabeti tedavi ederken en önemli adımlardan biri hastaya diyabetin ne olduğunu ve bununla başa çıkma yöntemlerini en iyi şekilde anlamasını sağlamaktır. Böylece diyabetlilerin kendi kendini yönetme becerileri gelişir, tedavisini uygulamayı öğrenir ve karşılaşabileceği sorunlarla başa çıkabilir. Diyabet eğitiminin komplikasyonlar üzerindeki olumlu etkisi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Diyabet

eğitimi alan hastalarda DKA, HHS gibi akut komplikasyonlar daha az görülmektedir. Diyabetli kişi ve yakınları eğitilerek hipoglisemi ataklarının sayısında azalma ve hipoglisemide daha etkin tedavi sağlanabilmektedir (Bayrak ve Çolak 2012).

Diyabet hastalarına bilgi, beceri ve davranışsal, problem çözme ve başa çıkma stratejilerini öğrenmek ve uygulamak için yardım etmek, birçok faktörün dengede olmasını gerektirir. Klinik durum, kültür, aile, sosyal ve topluluk gibi birey ile içinde yaşadığı ortam arasında bir etkileşim vardır. Hasta merkezli bir yaklaşımda etkili iletişim hastayla işbirliğine giden yol olarak kabul edilir. Bu yaklaşım; aktif dinleme yoluyla duyguları, algıları ve bilgiyi ortaya çıkarmak, açık uçlu sorular sormak, öğrenme ya da değiştirme arzusunu araştırmak ve öz yeterliği desteklemek olarak özetlenebilir (Powers ve ark 2017).

İnsülin İnfüzyonu ve Çeşitleri

İnsülin tedavi protokolünü belirlerken ideal insülin profilinin belirlenmeli, endojen insülin sekresyonuna benzer bir insülin rejimine başlanmalı ve tedavi kişiselleştirilmelidir. İnsülin uygulamasına pratik yollarla başlanmalı aynı zamanda hastanın hayat tarzı ve beslenme alışkanlıkları da göz önünde bulundurulmalıdır (Dinççağ 2011). Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalarda insülinin fizyolojik olarak yerine konması, eksojen insülinin hem bazal hem de bolus insülin gereksinimlerini karşılaması nedeniyle zordur. Çalışmalarda, yoğun bazal-bolus tedavisi, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde ve T1DM ile ilişkili uzun vadeli komplikasyon riskinin azaltılmasında başarılı olmuştur (Heller ve ark 2012). İnsülin her türlü diyabetin tedavisinde kullanılabilmektedir. NPH (Neutral Protamin Hagedorn) gibi insülin preparatları endojen bazal ve postprandial insülin sekresyonunu taklit etmez. Bu yüzden daha sonra aspart, lispro, glulisine, detemir, glargine, degludec ve U-300 gibi insülina nalogları geliştirilmiştir. Bu insülin analogları diyabet yönetimini ve tedavi verimliliğini arttırmışlardır. Hızlı etkili insülin analoglarının normal insülinden daha hızlı fakat daha kısa etki süresi vardır. Uzun etkili insülin analoglarının ise günlük tek doza izin veren uzun bir etki süresi vardır (Marín-Peñalver ve ark 2016).

Kullanılmakta olan insülin preparatları etki profillerine göre, hızlı-kısa, kısa (regüler=kristalize), orta (NPH) ve uzun etkili olmak üzere kategorize edilebilir. Ek

olarak kısa ve orta etkili insülinleri birlikte içeren karışım human ve karışım analog insülinler gibi mikst formlar da geliştirilmiştir (Dinççağ 2011).

Tablo 1.4.'te tedavide kullanılan insülin çeşitlerinin, pik zamanları ve etki süreleri verilmiştir (McCulloch ve ark 2016).

Tablo 1. 4. Tedavide Kullanılan İnsülin Çeşitleri ve Özellikleri

İnsülin Tipi	**Aktifleşme Süresi**	**Pik Zamanı**	**Aktif Kalma Süresi**
Lispro, aspart, glulisin	5-15 dk	45-75 dk arası	2-4 saat arası
Regüler	30 dk civarı	2-4 saat arası	5-8 saat arası
NPH	2 saat civarı	4-12 saat arası	18-28 saat arası
Insülin glarjin	2 saat civarı	Pik yapmaz	20-24 saat arasu
Insülin detemir	2 saat civarı	Pik yapmaz	6-24 saat arası
NPL	2 saat civarı	6 saat	15 saat
Insülin degludec	2 saat civarı	Pik yapmaz	>40 saat
Insülin U-300	2 saat civarı	Pik yapmaz	>36 saat

Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi Beslenme Tedavisi diyabeti yönetmede ve zayıf glisemik kontrol, lipid ve kan basıncı kontrolü ile ilgili komplikasyon potansiyelini azaltmada kritik bir rol oynar. Hastalar için kanıta dayalı beslenme bakımı sağlama ihtiyacı, optimal diyabet kontrolünü sağlamak için esastır (Franz ve ark 2010). Tıbbi beslenme tedavisinin hedefleri; büyüme ve gelişmeyi sağlamak, şişmanlığı önleyerek vücut ağırlığının ideal olmasına yardımcı olmak, besin seçimlerinin sağlıklı olması, kan glukozunun normal sınırlar içerisinde tutulmasını sağlamak, insülin-besin miktarı dengesinin sağlanmasına yardımcı olmak, diyabet komplikasyonlarını önlemek veya geciktirmektir. Tıbbi beslenme tedavisi kişinin hayat tarzına ve kültürel özellikleri de göz önünde bulundurularak planlanmalıdır (Özel 2010).

Diyabet hastalığı için “tek tip” bir beslenme düzeni bulunmamaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları - tercihen diyetisyenler ya da eşdeğerleri - diyabetli her bireyle birlikte yemek planları geliştirmeli ve uygulama desteği sunmalıdırlar (Jaacks ve ark 2015). Hastanın daha sağlıklı bir beslenme düzenine geçmesini sağlayacak temel kuralar bulunmaktadır. Örneğin; günlük insülin dozu sabit olan diyabetliler için zamana ve miktara göre bir karbonhidrat alımı planlanırsa, hipoglisemi riski azaltılabilir ve metabolik kontrol iyileşir. Karbonhidratlar glisemik indeksi düşük olan tam tahıllı ürünlerden, sebzelerden, meyvelerden, süt ürünlerinden ve baklagillerden alınmalı, basit şeker içeren karbonhidratlardan uzak durulmalıdır. KVH’ın önlenmesi için EPA ve DHA içeren yağlı balıklar, fındık gibi yağlı tohumlar, uzun zincirli yağ asitleri ve omega-3 bakımından zengin yiyecekler önerilmektedir (Association 2016). Amerikan Diyabet Birliği, diyabetli kişilerim karbonhidrat sayımı konusunda uzman olan kişilerden, protein ve yağın glisemik etkileri konusunda eğitim almasını önerir (Bell ve ark 2015). Çoklu dozda insülin kullanan tip 1 diyabetlilerde karbonhidrat sayımı, glikoz kısıtlaması ve diyet kısıtlamasından kaçınmış ve daha iyi glisemik kontrol göstermiştir (Nunes-Silva ve ark 2017).

Fiziksel Aktivite

Egzersiz, diyabetli ve diyabetsiz insanlar için sağlık açısından birçok fayda sunar ve yaşam boyu süren fiziksel aktivite stratejileri teşvik edilmelidir. Tip 1 diyabette egzersizin, kilo kontrolü, kan basıncının düzenlenmesi, lipid profilinin geliştirilmesi gibi faydaları vardır. Bu faydalar, ergenler için lipoprotein seviyelerinin yararlı etkisini gösteren çalışmalarla belirtildiği gibi yetişkinler için de geçerlidir (Silverstein ve ark 2005). Fiziksel aktivite ve egzersiz, diyabet tedavisinde temel stratejilerden biridir. Egzersiz; dokularda insülin duyarlılığı artırılmasıı, glisemik kontrolün iyileştirilmesi, lipid profilinde ve kan basıncında iyileşmeler, kilo kaybı, kardiyovasküler yararlar, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, depresyonun önlenmesi, nöropatinin görünümünü azaltması gibi yararlar sağlar. Epidemiyolojik çalışmalarda egzersizin diyabetik hastalar için böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Fiziksel egzersiz, diğer metabolik parametrelerde de iyileşme sağlar (Marín-Peñalver ve ark 2016).

1. 3. Oksidan Ve Antioksidan Sistemler

Aerobik yaşam, yaşam için gerekli ısı enerjisini ve kimyasal maddeyi elde etmek için gıda substratlarını (karbon ve hidrojen bakımından zengin) oksitlemek için oksijen kullanır. Molekülleri oksijenle oksitlediğimiz zaman, oksijen molekülünün kendisi azalır ve ara ürünler oluşturur. Ökaryotik hücrelerde, reaktif oksijen türleri (ROS) düzenli fizyolojik metabolizmanın bir sonucu olarak üretilir. Bu ROS üretimleri normal fizyolojik koşullarda hücresel antioksidan savunma mekanizmalarıyla karşı dengelenir (Tangvarasittichai 2015).

1. 3. 1. Oksidan Sistemler

Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan moleküller tarafına kaymasına oksidatif stres denir. Oksidatif stres hücre zarının, lipidlerin ve birçok çeşit makromoleküllerin hasarına yola açarak doku hasarına dolayısıyla da kronik hastalıklara sebep olmaktadır (Sezer ve Keskin 2014). Reaktif oksijen türleri; oksijenin eksik indirgenmesi sonucu oluşur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin aşırı miktarda birikmeleri sonucunda oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres tüm karbonhidrat, yağ, protein metabolizmaları üzerinde negatif rol oynar (Öğüt 2014). Reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondrial metabolizması ve protein katlanması gibi sayısız hücresel işlemin normal yan ürünleridir. Düşük seviyelerde, ROS çoğalma ve hayatta kalma yollarını aktive etmek için sinyal molekülleri görevi görür. Orta derecede artmış seviyelerde ROS, DNA'ya zarar verir ve hücrelerde mutajenezi teşvik eder. Bununla birlikte, yüksek ROS seviyeleri, hücre üzerinde yaşlanmaya veya ölüme neden olabilecek hücre üzerinde oksidatif bir stres uygular (Harris ve ark 2015).

Oksidatif stresteki serbest radikal kaynaklı hasar, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalığı, andamyotrofik lateral skleroz gibi), amfizem, kardiyovasküler ve enflamatuar hastalıklar, kataraktlar gibi birçok kronik sağlık probleminin patogenezinde ve patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Oksidatif stresin 100'den fazla hastalık ile korele olduğu kabul edilmiştir (Pisoschi ve Pop 2015).

Serbest Radikaller

Biyoloji ve tıbbın çeşitli alanlarında, serbest radikaller daha genel olarak ROS veya reaktif azot türleri (RNS) olarak bilinir. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleştirilmemiş elektron içeren moleküllerdir ve eşleşmemiş elektronların varlığı sebebiyle genelde oldukça reaktiftirler. En önemli ROS arasında hidroksil radikali (OH), süperoksit anyon radikali (O_2), nitrik oksit (NO) ve peroksil radikalleri (ROO) ve ayrıca hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ($^1O_2$), hipokloröz asit (HOCl) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi radikal olmayan türler bulunur (Poprac ve ark 2017). ROS kaynaklı oksidatif stres, kanser, koroner kalp hastalığı ve osteoporoz gibi kronik hastalıklarla ilişkilidir. Serbest radikaller, başlıca hücre zarlarının çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) olmak üzere tüm büyük biyomolekül sınıflarına saldırır. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen PUFA'nın oksidatif hasarı, özellikle kendiliğinden devam eden bir zincir reaksiyonu olarak çözündüğü için yıkıcıdır (Nimse ve Pal 2015). Serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki yağ asitlerini etkileyerek lipit peroksidasyonunu başlatır. Lipit peroksidasyonunda, çoklu doymamış yağ asitleri bu radikaller ile okside olur ve organizmada birçok hasara neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya malondialdehid (MDA) çıkar ve MDA membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına sebep olarak membran proteinlerinde önemli hasarlar meydana girmektedirler (Süleyman ve ark 2018). Lipid hidroperoksitleri her zaman aldehitlere ayrılır. Bu aldehitlerin çoğu, orijinal saldırı bölgesinden dağılıp ve hücrenin diğer bölümlerine yayılabilen biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Lipid peroksidasyonu, doku yaralanmaları ve hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Nimse ve Pal 2015).

Reaktif oksijen türleri aminoasitlerin oksidasyonuna sebep olarak proteinler üzerine direkt etki ederler. Lipidler ve karbonhidratların otooksidasyonuyla ortaya çıkan reaktif karbonil bileşikleri sebebiyle ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALE) ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) haline dönüşerek ise indirekt etki ederler. Reaktif oksijen türleri tirozin aminoasidinin oksidasyonuna sebep olarak ditirozin yapısını oluştururlar ve oluşan bu ürüne ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) denir (Köken ve ark 2004).

Serbest radikaller aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Asmat ve ark 2016);

- Reaktif oksijen türleri (ROS)
- Reaktif Azot türleri (RNS)
- Reaktif klor türleri (RCS)

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri aşağıdaki Tablo 1.5. ve Tablo 1.6. da gösterilmiştir (Karabulut ve Gülay 2016).

Tablo 1. 5. Reaktif Oksijen Türleri

Radikaller	**Nonradikaller**
Süperoksit ($O_2^{-)}$)	Hidrojen Peroksit(H_2O_2)
Hidroksil (OH^-)	Hipokloröz Asit (HOCl)
Peroksil (ROO^-)	Hipobromöz Asit (HOBr)
Alkoksil (RO^-)	Singlet Oksijen ($^1O_2$)
Hidroperoksil (HO_2^-)	Ozon (O_3)
Lipid Peroksil (LOO^-)	

Tablo 1. 6. Reaktif Nitrojen Türleri

Radikaller	**Nonradikaller**
Nitrik Oksit (NO^-)	Nitrik Asit (HNO_2)
Nitrojen Dioksit (NO_2^-)	Nitrosil Katyonu (NO^+)
	Nitroksil Anyonu (NO^-)
	Dinitrojen Tetroksid (N2O4)
	Dinitrojen trioksid (N2O3)
	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
	Peroksinitrik asit (ONOOH)
	Nitronyum katyonu (NO2+)
	Nitril klorid (NO2Cl)
	Alkil peroksinitrit (ROONO)

Serbest radikaller hem iç hem de dış kaynaklı kaynaklardan üretilebilir. En önemli endojen serbest radikal kaynakları, mitokondriyal solunum zincirinin (ETS) enzimleri, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz (XO) ve işlevsiz endotel NOS'tur (eNOS). Ayrıca, demir ve bakır gibi serbest (bağlanmamış) redoks aktif metaller, hidrojen peroksitin katalitik ayrışmasıyla (Fenton reaksiyonu) serbest radikallere neden olabilir (Poprac ve ark 2017). Serbest radikaller aynı zamanda mikrobiyal enfeksiyonlara maruz kalma, yoğun fiziksel aktivite veya sigara dumanı, alkol, iyonizasyon ve UV radyasyonları, pestisitler ve andozon gibi kirletici maddelerin/toksinlerin etkisi gibi aerobik işlemlerde de üretilir (Pisoschi ve Pop 2015).

İnsan dokusunda ROS üretiminin kaynakları arasında mitokondriyal elektron taşıma sistemi, NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, bağlanmamış nitrik oksit sentaz (NOS) ve araşidonik asit metabolizması yolakları (12/15 lipoksijenaz) bulunur, ancak patolojik rolleri ve önemi hastalığa ve organa bağlı olarak değişir (Kayama ve ark 2015).

ROS'un hem zararlı hem de faydalı etkileri bulunmaktadır. ROS'un faydalı etkileri düşük/orta konsantrasyonlarda meydana gelir ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunma gibi hücresel tepkileri, hücresel sinyalleşmeyi ve mitojenik tepkilerin indüklenmesini içerir. ROS'un potansiyel biyolojik hasara neden olan zararlı etkileri ise, ROS üretimindeki artış, antioksidan savunma sistemindeki azalma veya yüksek miktarda prooksidantların aşırı üretimlerinin sonucunda ortaya çıkar (Losada-Barreiro ve Bravo-Diaz 2017).

Süperoksit Radikali ($O^{2.-}$)

Süperoksit anyon radikali, enzimatik reaksiyonlar, otooksidasyon reaksiyonları ve içinde bir elektronun moleküler oksijene transfer edildiği enzimatik olmayan elektron transfer reaksiyonları ile oluşan en yaygın ROS'tur. Çoğunlukla mitokondri içinde üretilir ve biyomoleküllerle reaktivitesi düşüktür. Süperoksit üretebilen enzimler arasında ksantin oksidaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz bulunur. Fizyolojik pH altında en çok oluşan form süperoksit'tir. İndirgeyici ajan olarak işlev görebilir, oksitleyici ajan olarak hareket edebilir ve askorbik asit ve tokoferol oksitleyebilir (Phaniendra ve ark 2015). Süperoksit radikal anyonu, sadece mitokondriyal solunumun bir yan ürünü olarak üretilmez, aynı zamanda istilacı

patojenleri öldürmek amacıyla, NADPH oksidaz tarafından fagositlerde büyük miktarlarda oluşur. Bu nedenle, bağışıklık sistemi süperoksit üreterek ev sahibini mikroorganizmalara karşı korur (Valko ve ark 2016). Serbest radikaller ve reaksiyonları Tablo 1.7.'de gösterilmiştir (Öğüt ve Atay 2012).

Tablo 1. 7. Serbest Radikaller ve Reaksiyonları

Süperoksit (O_2^{-})	Fe^{2+} ve Cu^{+} iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu
Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hidroksil (OH^{-})	Hidrojen çıkarılması, serbest radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu
Ozon (O_3)	Bütün biyomoleküllerin özellikle çift bağ içerenlerin oksidasyonu, sitotoksik aldehit ve ozonit oluşumu
Singlet Oksijen ($^1O_2$)	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotidlerin oluşumu
Nitrik Oksit (NO^{-})	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon

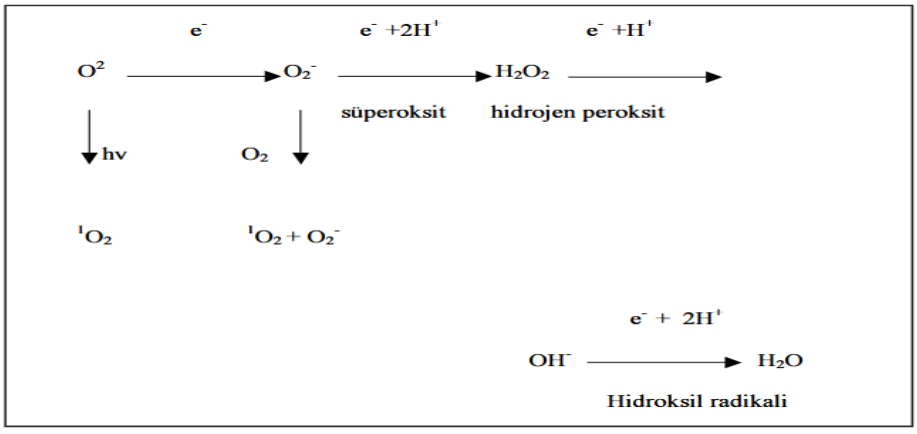
Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit (H_2O_2) tüm aerobik organizmalarda bulunan bir oksidandır. Canlı bir hücrede ilk tanımlanmasından bu yana, H_2O_2, hücrelerin detoksifiye etmesi gereken, aerobik metabolizmanın yan ürünü olarak kabul edilmiştir. Katalaz ve peroksidazlar tarafından katalize edilen H_2O_2 detoksifikasyonu yeterli değilse, H_2O_2 biyolojik patolojik ajanları yayar ve çeşitli patolojilerden, hücresel hjasarda ve hücresel yaşlanmadan sorumlu biyolojik ajanları okside eder (Marinho ve ark 2014). Hidrojen peroksit belirli hücresel yerlerde üretilir ve çeşitli önemli biyolojik işlemlerin düzenlenmesinde ikinci bir mesajlaşma molekülü olarak işlev görür. Düşük oksidasyon durumlarındaki metaller ve hidroksil radikallerini veren Fenton reaksiyonu yoluyla hidrojen peroksitin ayrışmasını katalize edebilir. Bu reaksiyondan sonra oluşan hidroksil radikalleri lipidler, proteinler ve DNA dahil olmak üzere çeşitli biyomoleküller ile difüzyon sınırlı hızlarda reaksiyona girebilir ve bunlara ciddi hasar verebilir (Valko ve ark 2016). Hidrojen peroksit, güçlü bir oksidan olmasına ve çok çeşitli substratları oksitleyebilmesine rağmen, kinetik olarak

sınırlandırılmıştır ve çok az sayıda biyolojik molekülle kayda değer oranda reaksiyona girer. Bu nedenle, H_2O_2 yüksek düzeyde seçici olma potansiyeline sahiptir. Tiyoller, H_2O_2'nin doğrudan reaksiyona girdiği az sayıdaki biyolojik molekül sınıfından biridir. Bu nedenle, eğer yeterince reaktif ise, düzenleyici tiyol proteinlerini oksitleyerek sinyalleri iletebilir (Winterbourn 2015).

Hidroksil Radikali (OH^-)

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr şeklidir ve oldukça reaktif bir serbest radikaldir. DNA, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar dahil olmak üzere hem organik hem de inorganik moleküller ile güçlü bir şekilde reaksiyona girebilir ve hücrelere diğer ROS'ların yapabileceğinden daha fazla hasar verebilir. H_2O_2'nin metal iyonlarıyla (Fe^{+2} veya Cu^+) reaksiyona girdiği, genellikle ferritin ve seruloplazmin veya diğer moleküller gibi farklı proteinlerle kompleks halinde bağlandığı Fenton reaksiyonunda meydana gelir (Phaniendra ve ark 2015). Hidrojen peroksit, Fe^{+2} ve Cu^+ veya Mo, Mn, Zn, Co, Cr, Ni, gibi geçiş elementleri varlığında indirgenir ve hidroksil radikaline dönüştürülür. Buna Fenton reaksiyonu adı verilir. Süperoksit, fenton reaksiyonu ile bağlantıya geçerek oluşan metal iyonlarının yeniden kullanılmasını sağlar. Bu reaksiyonlara "Haber-Weiss reaksiyonu" denir. Bu sebepten hidroksil radikalinin oluşmasında geçiş metalleri önemli bir rol oynar (Karabulut ve Gülay 2016). Moleküler oksijenin indirgenmesi Şekil 1.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Moleküler Oksijenin İndirgenmesi (Ekici ve Sağdıç 2008)

Singlet Oksijen (O_2)

Singlet oksijen ilk olarak 1924 senesinde tanımlanmış ve oksijenden daha yüksek reaktifliğe sahip bir form olduğu gösterilmiştir. Singlet oksijenin protein, lipid, DNA gibi biyolojik moleküller üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Ekici ve Sağdıç 2008). Elektronik olarak çok reaktif, meta-stabil bir moleküler oksijen durumuna sahip ve son derece reaktif toksik reaktif bir oksijen türüdür. Nötrofillerin ve eozinofillerin aktivasyonu ile in vivo üretilir. Aynı zamanda, lipoksijenazlar, dioksijenazlar ve laktoperoksidaz gibi enzimler tarafından katalize edilen bazı enzimatik reaksiyonlardan da oluşur. DNA hasarına ve doku hasarına neden olabilecek güçlü bir oksitleyici ajandır (Phaniendra ve ark 2015). Mitokondrinin, çok sayıda temel hücresel işlemin biyoenerjetik durumunu korumada ciddi bir rol oynadığı bilinmektedir. Mitokondri tarafından süperoksit anyon radikalinin oluşması, potansiyel elektron donörleri ve moleküler oksijen arasındaki reaksiyona bağlıdır. Mitokondriyal matris içinde süperoksit radikal anyonunun oluşumu proton-hareket kuvvetine (Δp), $NADH/NAD^+$ ve CoQH2/CoQ (koenzim Q) oranlarına ve yerel O_2 konsantrasyonuna bağlıdır (Valko ve ark 2016).

Oksidatif Stres ve Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki

Uzun süreli hiperglisemi, aşırı ROS üretimini uyarır ve diyabette antioksidan sisteminin koruyuculuğu düştüğü için oksidatif strese neden olur. Bu nedenle, ROS üretiminin artması, vücudun antioksidan savunma yeteneklerini yenmektedir. Oksidatif stres, hepsi DM ile ilişkili olan yüksek kan glikolipidleri, glikoproteinler ve hipertansiyon seviyelerinde belirgindir (Lotfy ve ark 2017). Diyabette oksidatif stresin artması ve diyabetik komplikasyonların gelişimindeki rolü artık kabul görmektedir. Glikozun otoksidasyonu, bozulmuş antioksidan savunma enzimleri, hiperglisemi tarafından başlatılan metabolik anormallikler ve mitokondri hasarı dahil, artan oksidatif stresin indüklenmesinde birçok moleküler mekanizma vardır. Ayrıca, diyabet yaşam boyu süren bir hastalık olduğundan, sürekli metabolik stres ve doku hasarı döngüsü serbest radikal üretimini arttırır (Kowluru ve Mishra 2015).

Aşırı ETS aktivitesi ve $O^{2'}$nin oluşumu, diyabetik komplikasyonların gelişimi ile ilgili önemli bir oksidatif stres kaynağı olarak önerilmiştir. Gerçekten de, $O_2^{\cdot}$'nin mitokondriyal üretiminin, diyabetik komplikasyonların ana yollarını düzenleyen, protein kinaz C, ileri glikasyonlu son ürünü üretimini ve heksosamin akışını

düzenleyen, birleştirici bir mekanizma olduğu kavramını destekleyen çok sayıda önemli yayın kabul edilmiştir (Newsholme ve ark 2016). Östrojen reseptörü-α (ER-α) ile etki eden 17-β estradiol hormonu, pankreas β hücre fonksiyonunun gelişimi ve korunması için esastır, çünkü indüklenen oksidatif stresin ER-α'da β-hücre tahribatına yol açtığı açıkça gösterilmiştir. ER-α reseptör aktivitesi, pankreas adacıklarını glikolipotoksisiteye karşı korur ve bu nedenle β-hücre fonksiyon bozukluğunu önler (Kharroubi ve Darwish 2015).

Hiperglisemi 5 ana mekanizma ile doku hasarına neden olur (Aouacheri ve ark 2015);

1) Poliol yolu boyunca artan glikoz ve diğer şekerlerin akışına etki ederek,
2) AGE'nin hücre içi oluşumunda artışa sebep olarak,
3) AGE'nin ve aktive edici ligandları için reseptörün ekspresyonunun arttırılmasına sebep olarak,
4) Protein kinaz C izoformlarının aktivasyonunu sağlayarak,
5) Heksosamin yolağının aşırı aktivitesine neden olarak doku hasarında rol oynamaktadır.

Total Oksidan Seviye

Çoğu oksidanın yarı ömrü çok kısa olduğundan, oksidasyon ürünlerinin ölçümü yaygın olarak oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılır. Oksidasyon ürünlerinin ölçümlerinin yanı sıra, toplam oksidatif durumunu ölçen bir test (TOS) geliştirilmiştir. İnflamatuar cevap sırasında üretilen oksidanlar hedef proteinlerle reaksiyona girer veya farklı antioksidanlar sistemi tarafından nötralize edilir (Zhang ve ark 2016).

Toplam oksidan durumu (TOS) genellikle vücudun genel oksidasyon durumunu tahmin etmek için kullanılır. Benzer şekilde, toplam antioksidan durumu (TAS), vücudun genel antioksidan durumunu ölçmek için kullanılır. TOS'un TAS'ye oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI) vücutta daha kesin bir oksidatif stres indeksi olabilir, çünkü TMS ve TOS'un kapsamlı bir ölçümüdür. TOS, TAS ve OSI, vücuttaki genel oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan oksidatif stres parametreleridir (Wu ve ark 2017).

1. 3. 2. Antioksidan Sistemler

Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidanlar olarak bilinen maddelerle giderilebilir. Canlı hücreler, her ikisi de serbest radikallerin neden olduğu hasarı önlemeye veya onarmaya yarayan çok sayıda düşük moleküler ağırlıklı antioksidan türü (örneğin, E ve C vitaminleri, karotenoidler, flavonoidler, vb.) ve daha büyük moleküler ağırlıklı antioksidan enzimler içerir (Poprac ve ark 2017). Antioksidanlar, oksidanların diğer moleküllerle elektron transferi yoluyla reaksiyona girmelerini engelleyen, böylece hasar potansiyelini ortadan kaldıran ve hücresel redoks homeostazını koruyan moleküllerdir. Antioksidanlar genel olarak endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir (Oyewole ve Birch-Machin 2015). Reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan mekanizmaları Tablo 1.8.'de verilmiştir (Ekici ve Sağdıç 2008).

Tablo 1. 8. ROS'a Karşı Antioksidan Mekanizmaları

Reaktif Oksijen Radikalleri	**Endojen Antioksidanlar**		**Eksojen Antioksidanlar**
	Direkt Rol	**İndirekt Rol**	
Hidroksil	Glutatyon Peroksidaz	-	C vitamini, Lipoik Asit
Lipid Perokrit	Glutatyon Peroksidaz	-	E vitamini, β-karoten
Süperoksit	Süperoksit Dismutaz	Seruloplazmin Metallothionin Albumin	C vitamini
Hidrojen Peroksit	Katalaz	Transferrin Ferritin Miyoglobin	C vitamini, β-karoten Lipoik Asit
Pro-oksidan/ Antioksidan Eşitliği	Thioller (glutation, lipoik asit, N-asetil sistein, NADPH ve NADH, ubikinon	Bilirubin Ürik asit	Flavonoidler

Endojen antioksidan savunma sistemi, SOD, GPx ve katalaz gibi enzimatik antioksidanlardan ve glutatyon ve bilirubin ile nonenzimatik antioksidanlardan oluşur. Ekzojen antioksidanlar doğal olarak diyetten elde edilir veya sentetik olarak türetilir. Tiron (4,5-dihidroksi-l, 3-benzenedisülfonik;), karotenoidler (örneğin, likopen ve lutein), flavonoidler (örneğin, antosiyanidinler) ve vitaminler (örneğin, A ve C) bu grupta yer almaktadırlar (Oyewole ve Birch-Machin 2015). Enzimatik

antioksidanlar, serbest radikalleri parçalayarak ve gidererek çalışırlar. Antioksidan enzimler, bakır, çinko, manganez ve demir gibi kofaktörlerin mevcudiyetinde çok aşamalı bir işlemde oksidatif ürünleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve sonra suya dönüştürür. Enzimatik olmayan antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını keserek çalışır (Nimse ve Pal 2015).

Endojen Antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve non enzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Endojen antioksidanların sınıflandırılması Tablo 1.9.'da gösterilmektedir (Karabulut ve Gülay 2016).

Tablo 1. 9. Endojen Antikosidanların Sınıflandırılması

Enzimatik antioksidanlar		**Nonenzimatik antioksidanlar**
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Glutatyon	Koenzim Q10
Kalataz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Ürik Asit	α-lipoik asit
Glutatyon redüktaz(GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksid Dismutaz (SOD), mitokondride hidrojen peroksit ve oksijen oluşturmak üzere süperoksit radikallerinin dönüşünde rol alır ($2O_2^- + 2H^+ + SOD \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Oluşan hidrojen peroksiti katalaz ve glutatyon peroksidaz enzini suya indirgemektedir (Kasnak ve Palamutoğlu 2015). Süperokdit dismutaz neredeyse tüm canlılarda vardır. Memelilerde üç çeşit SOD vardır ve SOD'un bütün tipleri süperoksit dismutasyonu reaksiyonlarını katalizleme görevini gerçekleştirebilir. SOD tepkimesi sonucu oluşan hidrojen peroksit de toksiktir ve katalaz tarafında organizmada birikmesi önlenir, bu yüzden süperoksit dismutaz enziminin katalaz enzimiyle birlikte incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (Süleyman ve ark 2018).

Katalaz (CAT) enzimi hücrede peroksizomlarda bulunur ve hidrojen peroksit'in dismutasyonundan sorumlu olarak görev yapar. Katalazın maksimum aktivitesi peroksizomlarında yoğun bir şekilde bulunduğu kemik iliği, kan, böbrek,

mükoz membranlar, karaciğerdir. Katalaz aynı zamanda immun sistem hücrelerinde, hücreyi kendi solunumunun verdiği zararlara karşı korur (Sezer ve Keskin 2014). Katalaz enzimi, hidrojen peroksit metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Eritrositlerde bu enzimin yüksek konsantrasyonları, yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarına karşı bir savunma sağlar (Góth ve ark 2004).

Glutatyon Peroksidaz (GPx), hidrojen peroksitleri suya parçalayan önemli bir intrasellüler enzimdir. Çoğu zaman, aktivitesi selenyum kofaktörüne bağlıdır, bu sebepten dolayı GPx'e selenosistein peroksidaz denir. Glutatyon peroksidaz enzimi, lipid peroksidasyon sürecinin inhibe edilmesinde önemli bir rol oynar ve böylece hücreleri oksidatif strese karşı korur. Morón ve Cortázar'a göre, insanda GPx1-GPx8'e kadar olmak üzere en az sekiz GPx enzimi bulunmaktadır. Glutatyon peroksidazları, özellikle GPx1, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok yaygın ve karmaşık hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde rol oynamıştır (Ighodaro ve Akinloye 2018).

Glutatyon S-transferazlar (GST'ler), kanserojenler, kemoterapötikler ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ciddi bir rol oynarlar. Dolayısıyla GST'lerin kemorezistansta öenmli bir yeri vardır. GST yedi sınıfa ayrılmaktadır; GSTA, GSTM, GSTP, GSTS, GSTT, GSTO ve GSTZ (Kilic ve ark 2017). Glutatyon-S-transferaz (GST), ROS hücreler ile reaksiyona girdiğinde üretilen sekonder ROS'un bir kısmını detoksifiye ederek hücreleri oksidatif strese karşı koruyan çok yönlü bir detoksifiye edici ve antioksidan bir enzimdir (Mleiki ve ark 2015).

Glutatyon Redüktaz enzimi, hücre içi GSH enzimi seviyelerinin korunmasında rol alarak hücre içinde oksidatif stresin oluşturduğu hasarın önlenmesinde rol alır. Glutatyon peroksidaz enzimi iler beraber hidrojen peroksitin hücre içindeki seviyesini düşürmekte görev alır (Kasnak ve Palamutoğlu 2015). GR enzimi FAD (flavin adenin nükleotid) içeren, flavoprotein yapıda bir enzimdir. GR enzimi, NADPH'ın bir elektorununu alarak okside glutatyonun disülfid bağlarına aktarır ve böyle yeniden GSH oluşturur (Karabulut ve Gülay 2016).

Non Enzimatik Antioksidanlar

Glutatyon (GSH) organizmaların büyük çoğunluğunda en çok bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir tiyoldür. Bu nedenle genellikle, GSH ve glutatyon disülfit

(GSSG) redoks çifti, hücresel redoks potansiyelinin ve dolayısıyla çeşitli biyolojik fonksiyonlarının belirleyici olarak kullanılır (Berndt ve Lillig 2017). Bir tripeptid olan GSH, karaciğer hücrelerinin, eritrositlerin ve çeşitli başka hücrelerin redoks durumunu belirleyen baskın hücre içi tiyoldur ve antioksidan koruma faktörü ve metabolik regülatör olarak büyük patofizyolojik öneme sahiptir. GSH, ara metabolizmada hücre düzenlenmesi ve detoksifikasyonda birçok işlevi olan önemli bir antioksidan metabolittir (Gressner ve Gressner 2019).

Plazmadaki ürik asit güçlü radikal temizleme aktivitesine sahip olan antioksidanlardan biridir. Ürik asit insanlarda bulunan en bol antioksidandır. Plazmadaki tüm radikal temizleyici faaliyetlerin üçte ikisinde rol almaktadır. Ürik asit, hidrofilik ortamda karbon merkezli radikallerin ve peroksil radikallerinin güçlü bir temizleyicisidir. Bununla birlikte, lipid membranları içindeki serbest radikalleri temizleme aktivitesi de bulunmaktadır (Nimse ve Pal 2015).

Bilirubin, kanda glukuronik asit (direkt bilirubin) ile konjüge edilmiş, serum albüminine bağlanmamış (dolaylı bilirubin) ve konjuge edilmemiş (serbest bilirubin) gibi çeşitli kimyasal formlarda bulunan bir tetrapirrol pigmentidir. Normal bir erişkinde yaklaşık 250–300 mg bilirubin/gün oluşur. Bilirubinin çoğu dalakta kırmızı kan hücrelerinin salgıladığı hemoglobinin katabolizmasından kaynaklanır. Bilirubin, antioksidan ve anti-enflamatuar aktiviteye sahiptir. İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalık riskleriyle negatif koreledir (Ziberna ve ark 2016).

Albümin 585 amino asit içeren ve molekül ağırlığı 66 kDa olan bir antioksidandır. Bu yüksek oranda çözünebilen protein, insan plazmasında normal konsantrasyonlarda 35 ila 50 g/l arasında bulunur. Albümin, bazı önemli fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonlara sahiptir. Metalleri, yağ asitlerini, kolesterolü, safra pigmentlerini ve ilaçları taşır. Osmotik basıncın düzenlenmesinde ve sıvının farklı bölmeler arasında dağılımında kilit bir öğe olarak görev yapar. Genel olarak, albümin, sürekli oksidatif strese maruz kaldığı bilinen bir vücut bölmesi olan plazmadaki, ana ve baskın antioksidanı temsil eder. Toplam serum antioksidan özelliklerinin büyük bir kısmı albümine bağlanabilir (Roche ve ark 2008).

Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Tablo 1.10.'da eksojen antioksidanların sınıflandırılmasına yer verilmiştir (Karabulut ve Gülay 2016).

Tablo 1. 10. Eksojen Antioksidanların Sınıflandırılması

VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ EGZOJEN ANTİOKSİDANLAR
Vitamin E (α-Tokoferol)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
Vitamin A (β-karoten)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Vitamin C (Askorbik Asit)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Vitamin B9 (Folik Asit)	Trolox-C (vitamin E analoğu)
	Endojen Antioksidan Aktiviteyi Artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

E vitamini; tokoferoller ve tokotrienollerden oluşan nötr bitki lipitleri ailesini belirtir. Ailenin sekiz üyesi, alfa, beta, delta veya gama tokoferoller veya yan zincir doymamış tokotrienoller olarak ayrılır. E vitamininin karbon radikallerini etkili bir şekilde söndürme kabiliyeti vardır, bu yüzden E vitamini güçlü bir antioksidandır. Tokoferolün, çoklu doymamış yağ asitlerinden üretilen dengesiz lipit peroksidasyon radikallerininötralize etmedeki etkinliği geniş literatürlerle belgelenmiştir. Tokoferol aracılı radikal söndürme reaksiyonu oldukça hızlıdır, bu nedenle E vitamini in vivo

olarak düşük konsantrasyona rağmen etkili bir antioksidan aktiviteye sahiptir (Ulatowski ve Manor 2015).

C vitamini, l-askorbik asit, 'askorbik asit' ve 'askorbat' ve 'l-askorbat' olarak da adlandırılır, çeşitli nedenlerden dolayı vitaminler arasında benzersizdir. En önemli nedeni hidrofilik bir antioksidan olmasıdır. Süperoksit radikal anyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit, reaktif azot türleri ve singlet oksijeni temizlemede etkilidir (Oroian ve Escriche 2015).

Total Antioksidan Seviye

Total Antioksidan Seviye (TAS) analizleri, ağırlıklı olarak düşük moleküler ağırlıklı zincir kırma antioksidanlarını ölçerler. Biyolojik sıvılar, sulu fazdaki üre, askorbat, bilirubin ve tiyoller ve lipit fazındaki a-tokoferol, karotenoidler ve flavonoitler dahil olmak üzere zincir kırma antioksidan aktivitesine sahip sayısız bileşik vardır. Ek olarak, normalde antioksidanlar olarak ölçülmeyen birçok başka bileşik, bazı zincir kırma antioksidan aktivitesine sahiptir. (Young 2001). Farklı antioksidanların serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcı, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından ve antioksidan etkileri katkı maddesi olduğundan, bir numunenin toplam antioksidan kapasitesi ölçülür ve buna toplam antioksidan kapasite (TAC), toplam antioksidan aktivite (TAA), toplam antioksidan gücü (TAOP), veya toplam antioksidan durumu (TAS) denir (Erel 2004).

1. 4. Paraoksonaz-1 Enzimi

Paraoksonaz (PON) gen ailesi, insanlarda 7q21-222 kromozomunda birbirine bitişik yerleştirilmiş üç üyeden (PON-1, PON-2, PON-3) oluşur. PON-1 ve PON-3, HDL-Kolesterole bağlı dolaşımdayken, PON-2 hücre içi bir enzimdir ve dolaşımda bulunmaz. Paraoksonazların hepsi LDL-Kolesterol ve hücre zarlarının oksidatif modifikasyonunu geciktirmede ve dolayısıyla aterosklerozun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Mahrooz ve ark 2018). Tüm paraoksonazlar laktonaz veya arilesteraz olarak hareket etme yeteneğine sahiptir, ancak PON-2 ve PON-3'ün arilesteraz aktivitesi çok düşüktür. Diğer yandan organofosfor bileşiklerini hidrolize etme kabiliyeti sadece PON-1 için karakteristiktir (Krzewicka-Romaniuk ve ark 2019).

PON-1, 354 amino asitlik bir glikoprotein ve moleküler ağırlığı yaklaşık 43 kDa olan bir enzimdir. PON-1 esas olarak HDL-Kolesterol ile birleştiği karaciğerde sentezlenir ve kana buradan salgılanır. Paraoksonaz-1 enzimi şu anda Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği Enzim Komisyonu tarafından bir arildialkilfosfataz olarak sınıflandırılmaktadır (Mackness ve Mackness 2015).

İnsan serumundaki Paraoksonaz-1, oldukça geniş substrat spektumu olan bir hidrolazdır ve hidrolize ettiği substratlar; sarin, soman ve tabun gibi sinir gazları, diazinon, paration ve klorprifos gibi organofosfat pestisitleri, homogentisik asit lakton, dihidrokumarin, γ-butirolakton ve homosistein tiolakton gibi birçok aromatik ve alifatik lakton, fenil asetat gibi aromatik esterler ve siklik karbonatlardır (Can Demirdöğen 2010).

İnsan serumundaki PON-1, LDL-Kolesterol ve hücre zarı oksidasyonunu önleyebilen HDL-Kolesterol ile ilişkili bir lipolaktonazdır ve bu nedenle koruyucu olduğu düşünülmektedir (Gugliucci 2017). Aterosklerotik süreçlerde detoksifikasyon aktivitesine sahip olan Paraoksonaz 1'in antiaterojenik fonksiyonu, lipoprotein partiküllerini serbest radikal oksidasyonundan korur, oksitlenmiş kolesteril esterlerini ve fosfatidilkolin çekirdek aldehidlerini hidrolize etmekten korur ve hidrojen peroksiti bozar (Cheraghi ve ark 2017).

HDL-Kolesterol, apoA-I ve hemostaz, tromboz, immün ve kompleman sistemleri, büyüme faktörleri, reseptörler ve hormonla ilişkili proteinler dahil diğer

proteinleri içeren çoklu proteinleri içeren heterojen bir gruptur. Belirli HDL-Kolesterol ile ilişkili proteinlerin benzersiz kümelerinden oluşan farklı HDL-Kolesterol parçacık alt gruplarının, belirli biyolojik işlevleri yerine getirdiği düşünülmektedir. Bir ateroprotektif protein olan PON-1 içeren HDL-Kolesterol partikülleri, gelişmiş antioksidan, antienflamatuar ve lipit kargo taşıma fonksiyonlarını gösterir (Gugliucci 2017). PON-1 ve HDL-Kolesterol arasındaki ilişki benzersiz bir karşılıklı düzenlemeye dayanır. HDL-Kolesterol, PON-1'in salgılanmasını kolaylaştırır ve sabitlenmesi için hidrofobik bir altyapı sunar ve optimum PON-1 aktivitesi için gerekli olan hidrofobik ortamı sağlar. Buna karşılık, enzim HDL-Kolesterol'ün oksidasyonunu önler ve kolesterol akışını, RCT'nin (ters kolesterol taşınımı) kapasitesini artıran hücrelerden korur. Bu nedenle, PON-1 ve HDL-Kolesterol arasındaki ilişki hem normal hem de patolojik koşullarda düşünülmelidir (Vekic ve ark 2010).

Yapılan son çalışmalarda, HDL-Kolesterol fraksiyonunun antiaterojenik ve kardiyoprotektif etkileri öncelikle PON-1 aktivitesine atfedilmiştir. Kararlı koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü hastalarında ve hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet hastaları gibi KVH riski yüksek olan hastalarda serum PON-1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Kunutsor ve ark 2016).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2019 - Mayıs 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği ve Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma öncesinde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yerel Etik Kurulu'ndan 02.01.2019 tarih ve 2019/09 numaralı onay kararı alındı. Hasta ailelerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

•Tip 1 DM Tanısı Almış Olmak

•3-18 Yaş arasında olmak

Çalışma dışında bırakılma kriterleri;

•Antioksidan tedavi alanlar

•Diyaliz uygulanan hastalar

•Siyanotik konjenital kalp hastalığı olması

•Ağır konjenital malformasyon olması

•Perinatal asfiksi olması

•Renal ve hepatik yetmezliğin olması

•Tanı sırasında mekanik ventilatöre bağlı olma

•RDS, PVL, ROP, İVH, BPD tanısı olanlar

•Uzamış sarılığı olanlar

2. 1. Örneklemin Seçilmesi ve Veri Toplanması

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji bölümüne başvuran, Tip 1 Diyabet tanısı almış 3-18 yaş arası 53 çocuk ile 3-18 yaş

arası 53 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) çalışmaya alındı. Rutin çalışılmış olan glukoz, trigliserit, kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, C-peptid, insülin düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi HBSY'den elde edildi.

Bu hastaların rutin istenen tetkiklerinden arta kalan serumların örnekler alındı, TAS, TOS ve PON-1 için alınan 1cc serum örneği ependorf mikrosantrifüj tüplerine alınarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboravuvarı'nda -20 derecede saklandı. Alınan örneklerde TAS, TOS ve PON-1 düzeyleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuarında Beckman AU5800 (Amerika Birleşik Devletleri) biyokimya otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile toplu olarak bir defada çalışıldı.

2. 2. TAS, TOS ve PON-1 Ölçümleri

Serum Total Antioksidan Seviye Ölçümü: TAS 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlenecektir. Örnekteki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilgilidir. Test, geleneksel olarak E vitamini analoğu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edilir. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/l olarak verilecektir. TAS referans değerleri Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2. 1. TAS Referans Değerleri (mmol Trolox eq/l)

>2,0	Çok iyi
1,45-2,00	Normal
1,20-1,45	Tolere edilebilir
1,00-1,20	Düşük
<1,20	Çok düşük

Serum Total Oksidan Seviye Ölçümü: TOS otomatik ölçüm metodu ile belirlenecektir. Örnekte mevcut olan oksidanlar, demirli iyon-şelatör kompleksini ferrik iyona okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan arttırıcı moleküller ile uzar. Ferrik iyon, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edilir (μmol H_2O_2 eq/l). TOS referans değerleri Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2. 2. TOS Referans Değerleri (μmol H_2O_2 eq/l)

<5,00	Çok İyi
8,00-5,00	Normal
12,00-8,00	Yüksek Oksidan Seviye
>12,00	Çok Yüksek Oksidan Seviye

Paraoksonaz-1 Aktivitesi Ölçümü: Paraoksondan üretilen p-nitrofenolün absorbansındaki lineer artış kinetik ölçüm modunda takip edilir. Paraoksonun nonenzimatik hidrolizi, toplam hidroliz oranından elde edilir. p-nitrofenolün molar emilimi, 18.290 m-1 cm-1'dir ve 37 ° C'de dakikada 1 litre başına hidrolize edilen 1 mol paraoksona bir birim paraoksonaz aktivitesi eşittir. Sonuçlar U/l olarak verilecektir.

2. 3. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel analizi, SPSS 21.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değerler için parametrik bağımsız iki örnek t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen enzim düzeyleri için, değişkenler arasındaki farklılığı belirlemekte non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm deneklerde ve ayrı ayrı çalışma gruplarında korelasyon analizi uygulandı. Parametrik veriler, ortalama ± standart

sapma (X ± SD), parametrik olmayan veriler ise, Medyan (Min-Max) şeklinde verildi. Anlamlılık katsayısı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya toplam 106 gönüllü alındı. Alınan gönüllülerin %50'si deney, %50'si kontrol grubundaydı. Çalışmaya alınan gönüllülerin 43 tanesi kız, 63 tanesi ise erkek idi. Deney ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri Tablo 3.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 3. 1. Deney ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Antropometrik Özellikleri

Medyan (Min-Max)	**Deney Grubu** **n=53**	**Kontrol Grubu** **n=53**
Yaş (yıl)	12 (3-18)	8 (3-18)
Kilo (kg)	48 (12-75)	25 (12-77)
Boy (cm)	154 (95-180)	127 (90-175)
BKİ (kg/m^2)	19,2 (13,3-24,62)	16,2 (13,5-25,1)

Çalışmamızın biyokimyasal bulguları Tablo 3.2.'de görüldüğü gibi; deney grubunun glukoz, HbA1c ve C-peptid düzeyleri sırasıyla 208(40-423) mg/dl, %9,5(5,8-15,3), 0,2(0,01-3,8) ng/ml, 8,2(0,25-118) iken; kontrol grubunun glukoz, HbA1c ve C-peptid düzeyleri sırasıyla 86(65-111) mg/dl, %4,9(4,1-5,9), 5,1(1,65-7) ng/ml olarak ölçülmüştür. Her 3 parametrede gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001).

Tablo 3. 2. Deney ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Bulguları

	Deney Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Glukoz (mg/dl) Medyan (Min-Max)	208 (40-423)	86 (65-111)	**p=0,0001**
HbA1C (%) Medyan (Min-Max)	9,5 (5,8-15,3)	4,9 (4,1-5,9)	**p=0,0001**
C-peptid (ng/ml) Medyan (Min-Max)	0,2 (0,01-3,08)	5,1 (1,65-7)	**p=0,0001**
İnsülin (µIU/ml) Medyan (Min-Max)	8,2 (0,25-118)	7,9 (2,6-22)	p=0,599
TSH (µIU/ml) (X ± SD)	2,55±1,4	2,37±0,8	p=0,443
HDL-Kolesterol (mg/dl) (X ± SD)	53,3±13,7	51,6±10,2	p=0,463
LDL-Kolesterol (mg/dl) (X ± SD)	83,4±28,6	73,2±24,1	p=0,54
VLDL-Kolesterol (mg/dl) Medyan (Min-Max)	17 (4,4-70)	20 (5,9-61)	p=0,444

Deney ve kontrol grubunun TAS, TOS ve PON-1 verileri Tablo 3.3.'te özetlenmiştir. Bu iki grubun TAS (deney grubu ve kontrol grubu sırasıyla; 1,42±0,1 mmol Trolox eq/l, 1,65±0,1 mmol Trolox eq/l) düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001). TOS düzeyleri; deney grubunda 9,6(0,08-87,3) µmol H_2O_2 eq/l iken kontrol grubunda 31,1(9,2-128,6) µmol H_2O_2 eq/l idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,0001). Paraoksonaz-1 düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (p=0,437).

Tablo 3. 3. Deney ve Kontrol Gruplarının TAS, TOS ve PON-1 Bulguları

	Deney Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
TAS (mmol Trolox eq/l) (x ± SD)	1,42±0,1	1,65±0,1	**p=0,0001**
TOS (µmol H2O2 eq./l) Medyan (Min-Max)	9,6 (0,08-87,3)	31,1 (9,2-128,6)	**p=0,0001**
Paraoksonaz-1 (u/l) Medyan (Min-Max)	161,6 (45,1-643,6)	173,8 (55,1-558,8)	p=0,437

Tüm gönüllülerin tüm parametrelerdeki korelasyonları Tablo 3.4.'te özetlenmiştir. Glukoz ile TAS arasında ve TOS arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon var idi (sırasıyla; r=-0,395; p=0,001, r=-0,307; p=0,001). HbA1c ile TAS ve TOS arasında orta derecede negatif korelasyon (sırasıyla r=-0,532; p=0,001, r=-0,373; p=0,001) ve C-peptid ile TAS ve TOS arasında orta derecede pozitif korelasyon (sırasıyla, r=0,485; p=0,001, r=0,409; p=0,001) görülmüştür. TAS ile TOS ve PON-1 arasında ise orta derecede korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=0,429; p=0,001, r=0,213; p=0,027).

Ayrıca çalışma parametlerimizin dışında olsa da tüm gönüllülerin tüm korelasyonları değerlendirildiğinde, beklendiği gibi, yaş ile kilo, boy, BKİ, C-peptid ve insülinde anlamlı korelasyon vardır. Yaş ile HbA1c arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kilo ile HbA1c, C-peptid ve insülin düzeylerinde de anlamlı bir korelasyon var idi. Beklendiği üzere glukoz ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif, glukoz ile C-peptid düzeyleri arasında ise negatif anlamlı korelasyon var idi. İnsülin ile TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HDL- Kolesterol ile LDL-Kolesterol ve VLDL-Kolesterol arasında da beklendiği gibi anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 3. 4. Tüm Gönüllülerin Tüm Parametrelerdeki Korelasyonları

Değişken	Kilo	Boy	BKİ	Glukoz	HbA1c	C-peptid	İnsülin	TSH	TAS	TOS	PON-1	HDL-Kolesterol	LDL-Kolesterol	VLDL-Kolesterol
Yaş	**r=0,949** p=0,001**	**r=0,968** p=0,001**	**r=0,838** p=0,001**	r=0,116 p=0,230	**r=0,213* p=0,27**	**r=-0,245* p=0,13**	**r=0,303** p=0,002**	r=-0,014 p=0,885	r=0,19 p=0846	r=-0,133 p=0,169	r=0,103 p=0,291	r=0,114 p=0,248	r=0,042 p=0,670	r=0,119 p=0,230
Kilo		**r=0,962** p=0,001**	**r=0,941** p=0,001**	r=0,178 p=0,066	**r=0,277** p=0,004**	**r=-0,253* p=0,11**	**r=0,341** p=0,001**	r=-0,013 p=0,896	r=-0,017 p=0,864	r=-0,145 p=0,134	r=0,089 p=0,358	r=0,137 p=0,167	r=0,116 p=0,242	r=0,111 p=0,263
Boy			**r=0,837** p=0,001**	**r=0,191* p=0,048**	**r=0,265** p=0,006**	**r=-0,278** p=0,005**	**r=0,338** p=0,001**	r=-0,030 p=0,754	r=-0,030 p=0,761	r=-0,200 p=0,038	r=0,072 p=0456	r=0,148 p=0,134	r=0,057 p=0,563	r=0,099 p=0,316
BKİ				r=0,175 p=0,070	**r=0,299** p=0,002**	**r=-0,225* p=0,024**	**r=0,277** p=0,005**	r=0,008 p=0,935	r=-0,044 p=0,648	r=-0,135 p=0,164	r=0,124 p=0,203	r=0,158 p=0,109	r=0,172 p=0,081	r=0,093 p=0,346
Glukoz					**r=0,798** p=0,001**	**r=-0,669** p=0,001**	**r=0,257* p=0,010**	r=0,0181 p=0,061	**r=-0,395** p=0,001**	**r=-0,307** p=0,001**	r=-0,026 p=0,791	r=0,059 p=0,550	r=0,174 p=0,078	r=0,023 p=0,816
HbA1c						**r=-0,791** p=0,001**	**r=0,351** p=0,001**	r=0,127 p=0,190	**r=-0,532** p=0,001**	**r=-0,373** p=0,001**	r=-0,056 p=0,567	r=0,013 p=0,899	r=0,192 p=0,051	r=0,079 p=0,423

Tablo 3.4. (Devam): Tüm Gönüllülerin Tüm Parametrelerdeki Korelasyonları

Değişken	Kilo	Boy	BKİ	Glukoz	HbA1c	C-peptid	İnsülin	TSH	TAS	TOS	PON-1	HDL-Kolesterol	LDL-Kolesterol	VLDL-Kolesterol
C-Peptid							**r=-0,314** **p=0,001**	**r**=-0,023 p=0,822	**r=0,485** **p=0,001**	**r=0,409** **p=0,001**	**r**=-0,027 p=0,789	**r**=-0,107 p=0297	**r**=-0,141 p=0,169	**r**=-0,104 p=0,311
İnsülin								**r**=0,026 p=0,796	**r**=-0,060 p=0,552	**r**=-0,137 p=0,173	**r**=-0,003 p=0,980	**r**=0,138 p=0,176	**r=0,222** **p=0,029**	**r**=-0,018 p=0,859
TSH									**r**=-0,10 p=0,304	**r**=0,032 p=0,739	**r=0,199*** **p=0,039**	**r**=0,023 p=0,817	**r**=0,159 p=0,107	**r**=-0,096 p=0,331
TAS										**r=0,429** **p=0,001**	**r=0,213*** **p=0,027**	**r**=-0,106 p=0,282	**r**=-0,060 p=0,545	**r**=0,092 p=0,350
TOS											**r**=0,082 p=0,398	**r**=-0,148 p=0,133	**r**=-0,57 p=0,565	**r**=0,019 p=0,847
PON-1												**r**=-0,23 p=0,817	**r**=0,041 p=0,678	**r=0,200*** **p=0,042**
HDL-Kolesterol													**r=0200*** **p=0,042**	**r=-0,228*** **p=0,020**
LDL-Kolesterol														**r**=-0,113 p=0,255

**p<0.05, **p<0.01*

Deney ve kontrol gruplarının glukoz ile TAS, TOS ve PON-1 değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 3.5.'te özetlenmiştir. Tüm gönüllülerde glukoz ile TAS arasında anlamlı bir korelasyon bulunsa da deney ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu anlamlı korelasyon ortadan kalkmıştır. Aynı şekilde gönüllülerin tümünde glukoz ve TOS arasında korelasyon var iken gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu korelasyon ortadan kalktı. Glukoz ve Paraoksonaz-1 enzimi seviyesi deney ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kontrol grubunda güçlü derecede negatif korelasyon var iken deney grubunda herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

Tablo 3. 5. Deney ve Kontrol Gruplarının Glukoz ile Hba1c, C-Peptid Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Glukoz	**Deney Grubu**	**Kontrol Grubu**
TAS	r=-0,032 p=0,819	r=-0,241 p=0,076
TOS	r=0,039 p=0,783	r=0,041 p=0,766
PON-1	r=0,080 p=0,567	**r=-0,288*** **p=0,033**

Deney ve kontrol gruplarının HbA1c ile TAS, TOS, PON-1 değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 3.6.'da özetlenmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllüler değerlendirildiğinde HbA1c ile TAS arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon var iken gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde yine deney grubunda TAS ile HbA1c arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Ancak kontrol grubunda orta derecede anlamlı bir negatif korelasyon görülmektedir (r=-0,295; p=0,029). Gönüllülerin tümü değerlendirildiğinde HbA1c ile TOS arasında orta derecede bir korelasyon bulunsa da gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu korelasyon ortadan kalkmıştır.

Tablo 3. 6. Deney ve Kontrol Gruplarının Hba1c ile TAS, TOS, PON-1 Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

HbA1c	Deney Grubu	Kontrol Grubu
TAS	**r**=-0,181 p=0,193	**r=-0,295*** **p=0,029**
TOS	**r**=0,048 p=0,735	**r**=-0,173 p=0,206
PON-1	**r**=0,038 p=0,786	**r**=-0,117 p=0,395

Deney ve kontrol gruplarının C-Peptid ile TAS ve TOS değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 3. 7.'de özetlenmiştir. Gönüllülerin tümü değerlendirildiğinde C-peptid ile TAS ve TOS değerleri arasında orta derecede anlamlı korelasyon bulunsa da deney ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu korelasyon kaybolmuştur.

Tablo 3. 7. Deney ve Kontrol Gruplarının C-Peptid ile TAS ve TOS Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

C-peptid	Deney Grubu	Kontrol Grubu
TAS	**r**=-0,013 p=0,932	**r**=0,001 p=0,996
TOS	**r**=-0,050 p=0,743	**r**=-0,034 p=0,808

Deney ve kontrol gruplarının TAS, TOS ve PON-1 arasındaki korelasyonu Tablo 3.8.'de özetlenmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllüler değerlendirildiğinde TAS ile TOS arasında ve TAS ile PON-1 arasında orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ancak gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde deney grubunda TAS ile TOS arasında ve TAS ile PON-1 arasında orta derecede bir korelasyon var iken (sırasıyla r=0,344; p=0,012, r=0,344; p=0,012) kontrol grubunda var olan korelasyon ortadan kalkmıştır.

Tablo 3. 8. Deney ve Kontrol Gruplarının TAS ile TOS ve PON-1 Arasındaki Korelasyonu

TAS	Deney Grubu	Kontrol Grubu
TOS	**r=0,344*** **p=0,012**	**r=**0,155 p=0,258
PON-1	**r=0,344*** **p=0,012**	**r=**0,074 p=0,593

4.TARTIŞMA

T1DM'de oksidatif stres ve antioksidan durum konusundaki veriler tartışmalıdır. Çalışmamızda deney grubundaki TAS kontrol grubuna göre çok anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bununla beraber TOS'un da deney grubunda anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (p=0,0001). T1DM'li hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki TAS ve TOS farkı orta derecede korele bulunmuştur (r=0,344, p=0,12). Kontrol grubunda ise HbA1c ile TAS orta derecede negatif korelasyona sahiptir (r=-0,295, p=0,029).

Bizim çalışmamızda deney grubunda, glisemik kontrolün belirteçlerinden olan HbA1c ve plazma açlık glukozu ile hem TOS hem de TAS arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Bkz. Tablo 3.5., Tablo 3.6.). Bunun sebebi deney grubunda total antioksidan seviyeleri gibi total oksidan seviyelerinin de kontrol grubuna göre daha düşük olması olabilir.

Çalışmamıza paralel şekilde Vessby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lipid peroksidasyon değişkenlerinin hiçbirinin iki grup arasında değişkenlik göstermediği belirtilmiştir ve 8- iso-PGF2α veya MDA seviyeleri ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın plazmadaki toplam antioksidan kapasite, tip 1 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre % 16 daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmada total anitoksidan kapasitenin 3'te 2'sini oluşturan ürat, tip 1 diyabetlilerde kontrollere oranla anlamlı derece düşük bulunmuştur (Vessby ve ark 2002). Aynı zamanda Santini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da oksidatif parametrelerin, HbA1c seviyeleri ve lipid profili (kolesterol veya trigliserit seviyeleri) ile korele olmadığını bildirmiştir (Santini ve ark 1997).

Maxwell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda total antioksidan aktivitenin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir ve diyabetik hastaların, oksidatif hasara ve diyabetik komplikasyonların gelişmesine yatkınlığı artırabilecek önemli antioksidan koruma kusurlarına sahip olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (Maxwell ve ark 1997). Yaptığımız çalışmada da bu çalışmaları destekler niteklikte, diyabetik çocuklarda total antioksidan kapasitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve diyabetin antioksidan savunmayı bozduğu sonucuna varılmıştır (p=0,001) (Bkz.Tablo 3.3.).

Benzer şekilde Lavanya Parthasarathy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarda hipergliseminin endojen antioksidan savunmasını bozarak serbest oksijen radikalleri arttırdığı belirtilmiştir. Antioksidan suplementasyonu sonucu diyabetli hint çocuklarda TAS seviyelerinin yükseldiği ancak yine de sağlıklı düzeylerin altında olduğunu bulunmuştur (Parthasarathy ve ark 2018). Bu çalışmayla aynı doğrultuda Varvařovská ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik çocuklarda, plazma antioksidan kapasite belirteçi olan glutatyon peroksidaz seviyelerinin ve plazma antioksidan kapasitesi düzeylerinin daha düşük olduğunu; diyabetik çocuklarla sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin ise artmış olduğunu bildirmişlerdir (Varvařovská ve ark 2003). Ancak bizim çalışmamızda TAS seviyeleri benzer şekilde diyabetik çocuklarda düşük olsa da, TOS seviyelerinde bir artış yok idi.

Ayrıca, Willems ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalarda TAS, vitamin A veya vitamin E'nin azalmadığı ve subklinik komplikasyonlarına göre sınıflandırılmış farklı alt gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. HbAlc seviyeleri antioksidanlarla ilişkili bulunmamıştır. Az veya çok iyi diyabet kontrolü olan diyabetli hastalarda, subklinik komplikasyonları olan hastalarda bile, artmış lipid peroksidasyonu veya azalmış lipid antioksidan savunması gösterilememiştir (Willems ve ark 1998). Yaptığımız çalışmada diyabetik çocuklarda TAS seviyelerinin anlamlı derece yüksek olsa da, bizim çalışmamızda da HBA1c ile antioksidan seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda TOS seviyeleri anlamlı şekilde kontrol grubundan düşük bulunmuştur, fakat glisemik kontrol ile TOS arasında herhangi bir ilişki yoktur (p=0,001). Ancak Firoozrai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda MDA düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu tip 1 diyabetli hastalarda zayıf glisemik kontrolden kaynaklanabilecek oksidatif strese duyarlılık artışı ve antioksidan savunmada azalma olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (Firoozrai ve ark 2007).

Benzer şekilde Dominguez ve arkadaşlarının genç diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada da, tip 1 diyabetin erken başlamasından sonra sistemik oksidatif stresin mevcut olduğunu ve erken yetişkinlik dönemlerinde arttığı gösterilmiştir.

Plazmada malondialdehit ve protein karbonil grubu düzeyleri diyabetik çocuklarda ve ergenlerde kontrol grubuna göre kademeli olarak daha yüksek bulunmuştur. Eritrosit glutatyon peroksidazın (GPx) ve kan glutatyon içeriğinin diyabetik çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sonuçlarda diyabetin evrimi sırasında ilerleyici glutatyon tükenmesi olduğunu gösterilmiştir (Domínguez ve ark 1998).

Sadece çocuklarda değil erişkin tip 1 diyabetlilerde de oksidatif stresin artığını ve antioksidan aktivitenin azaldığını gösteren bulgular vardır, örneğin; Marra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bulgular; azalmış antioksidan aktivitenin ve artmış oksidatif stresin, özellikle kadınlarda tip 1 diyabet tanısından hemen sonra meydana geldiğini göstermektedir (Marra ve ark 2002).

Ramakrishna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek protein karbonil grupları ve MDA değerleri gözlendiği bildirilmiştir. Karşılık gelen protein ve lipid oksidasyonunun artmasıyla birlikte antioksidan seviyelerinde bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir (Ramakrishna ve Jailkhani 2007). Paralel şekilde Peuchant ve arkadaşlarının T1DM ve gestasyonel diyabetli kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada; HbA1c düzeylerinin, plazma ve eritrosit içermeyen MDA seviyelerinin tüm diyabetik kadınlarda ve her iki alt grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, plazma E vitamini ve eritrosit A vitamini düzeyleri tüm diyabetli kadınlarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. (Peuchant ve ark 2004).

Ancak bizim çalışmamızda total antioksidan seviyenin anlamlı derecede düşük olması bu çalışmaları desteklese de, diyabetik çocuklarda total oksidan seviyeleri de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük idi (sırasıyla; p=0,0001, p=0,001) (Bkz. Tablo 3.3.). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Seghrouchni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da diyabetik hastalarda, hem SOD aktivitesinde, GSH seviyelerinde ve α-tokoferolde belirgin bir düşüş, hem de TBARS (lipid peroksidasyon ürünleri) konsantrasyonunda anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Tip 2 Diyabette, Tip 1 Diyabete göre kıyasla anlamlı şekilde daha düşük GSH seviyeleri görüldüğü bildirilmiştir (Seghrouchni ve ark 2002). Bununla birlikte Telci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prepubertal diyabetik hastalar ve kontroller arasında oksidatif protein hasarı belirteçlerinde, oksidatif stres belirteçlerinde ve

serbest radikal temizleyicilerin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Fakat hem oksidatif protein hasarı belirteci olarak plazma karbonil (PCO), hem de oksidatif stres belirteci olan plazma lipit hidroperoksit (LHP) düzeyleri ergen ve genç erişkin Tip 1 diyabetik hastalarda kontrollerine nazaran artmış bulunmuştur. Plazma toplam antioksidan kapasitesi düzeyi, ergen diyabetik hastalarda ve genç erişkin diyabetik hastalarda kendi kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Oksidatif protein hasarı belirteçlerinden plazma total tiyol düzeylerinin diyabetik hastalar ve kontroller arasında farklı olmadığı gösterilmiştir (Telci ve ark 2000).

Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda kanıtların artması, oksidatif stresin her iki diabetes mellitus tipinin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Serbest radikaller diyabette glikoz oksidasyonu, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu ve gliklenmiş proteinlerin müteakip oksidatif bozunması ile orantısız şekilde oluşturulur. Anormal derecede yüksek serbest radikal seviyeleri ve aynı anda antioksidan savunma mekanizmalarının azalması, hücresel organellerin ve enzimlerin zarar görmesine, artan lipid peroksidasyonuna ve insülin direncinin gelişmesine neden olabilir. Oksidatif stresin bu sonuçları, diabetes mellitusun komplikasyonlarının gelişimini destekleyebilir (Maritim ve ark 2003).

Diğer diyabet tiplerinde yapılan çalışmalarda da oksidatif stresin arttığını gösteren bulgular mevcuttur. Örneğin; Krishna A. Adeshara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM hastalarında plazma glikasyonunun; oksidatif stres, GLUT-1 ekspresyonu ve eritrosil kırılganlığı ile alakalı olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda ileri dönemde bunun belki vasküler komplikasyonlara katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Adeshara ve ark 2017).

Benzer şekilde Saka Aouacheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabet hastalarında oksidatif stres durumu olduğu, kronik hipergliseminin oksidatif stres belirteçlerinde önemli bir değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (Aouacheri ve ark 2015). Phillips ve arkadaşlarının yaptığı "Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus" adlı çalışmada; oksidatif stresin bir belirteci olan oksidatif yaşın, hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitusta anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Oksidatif yaşın, diyabetes mellitusun komplikasyonları için bir aday risk markeri olarak çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir. Fakat Hem deney hem

kontrol grubunda oksidatif yaş ile kan glukozu veya hemoglobin A1C arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir (Phillips ve ark 2004).

Tip 1 diyabet hastaları ile obez çocukların oksidan seviyeleri karşılaştırıldığında diyabetik çocukların daha yüksek oksidatif stres belirteci düzeylerine sahip olduğunu gösteren Franch ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gibi bazı çalışmalar da vardır. Franch ve arkadaşlarının obez çocuklar ve T1DM'li çocuklar arasında yaptığı çalışmada lipid peroksidasyonu hem T1DM'de hem de obez çocuklarda kontrol çocuklarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, T1DM hastalarında obezlere daha yüksek bir seviyede MDA seviyesi gözlenmiştir. Her iki çocuk grubunda da protein oksidasyonu mevcuttu ve aralarında farklılık olmasa da obez çocuklara göre T1DM hastalarında glutatyon peroksidaz aktivitesi ve eksojen antioksidanların azaldığı bildirilmiştir (Codoñer-Franch ve ark 2010).

Ek olarak Matteucci ve arkadaşlarının T1DM'li çocukların diyabetik olmayan akrabalarında yaptığı çalışma, lipoprotein metabolizması, oksidatif stres ve hemoliz belirteçlerinin anormal olduğunu kanıtlayan ilk çalışmadır. Ailesinin diyabet unsurlarının diyabetin başlangıcından önce geldiği, biyolojik belirteçlerin, kardiyovasküler hastalığın ana belirleyicileri olarak düşünüldüğü gibi, tip 2 diyabetin gelişimi ile ilişkilendirildiği gibi, tip 1 diyabetin ailesel duyarlılığını da izleyebileceğini bildirmişlerdir (Matteucci ve Giampietro 2000).

Çalışmamızda deney ve kontrol grupları arasında HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol veya VLDL-Kolesterol açısından anlamlı bir ilişki yoktur. Ancak insüline bağımlı diyabetik hastalarda ateroskleroz riski çok yüksektir ve lipoproteinlerde oksidatif hasar aterojenik süreçte önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Diyabetik hastaların, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve antioksidan sistemlerdeki çeşitli kusurlardan dolayı aşırı oksidatif strese maruz kaldığı bildirilmektedir (Maxwell ve ark 1997).

Çalışmamızdaki bulguların aksine Erciyas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastaların LDL-Kolesterol, apolipoprotein A, apolipoprotein B ve toplam MDA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Özellikle metabolik olarak kötü kontrol edilen diyabetik çocukların,

artmış MDA, MDA/LDL-Kolesterol indeksi ve dislipoproteinemi düzeyleri sebebiyle ateroskleroz ve DM'nin vasküler komplikasyonları açısından yüksek risk altında olduğunu ve lipid profili ile oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Erciyas ve ark 2004).

Diyabetik hastalarda Paraoksonaz-1 aktivitesi verileri tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda PON-1 seviyesi açısından diyabetik çocuklar ve kontrol grubu arasında anlamlı herhangi bir fark yoktu (Bkz. Tablo3.3.). Benzer şekilde çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuklarda HbA1c ile PON-1 seviyesi arasında da herhangi bir korelasyon yok idi (Bkz. Tablo 3.6.). Buna benzer olarak Valabhjive arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük Paraoksonaz aktivitesi olan vakalarda glisemik kontrolün iyi olduğu bulunmuştur (Valabhji ve ark 2001). Aynı şekilde Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da diyabetik çocuklarda normal paraoksonaz aktivitesi bulunmuştur (Nair ve ark 2011).

Fakat bunun aksine Sandhya Pillai Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PON-1'in kesinlikle diyabet komplikasyonlarının gelişmesiyle alakalı olduğu bulunmuş ve bunun PON-1'in antioksidan rolüyle ilgili olduğu belirtilmiştir (Nair ve ark 2011). Bizim çalışmamızda da TAS ile PON-1 arasında anlamlı bir ilişki vardır (Bkz. Tablo 3.8.) ve kontrol grubunda plazma açlık glukozu ile PON-1 seviyelerinde belirgin negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r= 0,344, p=0,012; r=0,388, p=0,033) (Bkz. Tablo 3.5.). Bunu paraoksonaz-1 enziminin antioksidan bir enzim olarak görev yapmasına ve bu sebepten plazma antioksidan seviyelerinden etkilenmesine bağlıyoruz.

Benzer şekilde Durdu Altuner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DM gibi çeşitli hastalıklarda PON-1 konsantrasyonlarında değişikliklerin olduğu, serum PON-1 konsantrasyonlarının ve aktivitesinin hem Tip1 DM hem Tip2 DM hastalarında düştüğünü gösterdiği bildirilmiştir (Altuner ve ark 2011).

Bizim çalışmamızda diyabetik çocuklar ve kontrol grubunun PON-1 seviyeleri arasında anlamlı herhangi bir fark yoktu ancak Mackness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PON-1'in hem aktivitesi ve hem de konsantrasyonu tip 1 diyabet grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve bu farklılıkların PON-1'in kodlama bölgesi polimorfizmlerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya göre

PON-1 polimorfizmlerinin veya PON-1 aktivitesinin tip 1 diyabetli kişilerde mikro veya makrovasküler komplikasyonların varlığı veya yokluğu arasında bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (Mackness ve ark 2002). Paralel şekilde Flekac ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum PON-1 aktivitesinin T1DM ve T2DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, PON-1 aktivitesi üzerinde cinsiyet veya yaş etkisi bulunmadığı bildirilmiştir. Serum PON-1 aktivitesi makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonu olanlara göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (Flekač ve ark 2008)

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızdaki veriler TAS ve TOS'un multifaktöriyel etkenlerden dolayı tanı kriteri olarak kullanılamayacağını göstermektedir.
- Paraoksonaz-1 enzimi düzeylerinin T1DM'de tanı kriteri olması ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından veriler yetersiz bulunmuştur.
- Tip 1 diyabette yeni tanı kriteri olarak daha spesifik ajanların araştırılmasını önermekteyiz.
- İlgili literatüre dayanarak Paraoksonaz-1 enzimi seviyesinin T1DM'de kardiyovasküler risk açısından önemli olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler riskten korunmak için T1DM'li hastalar HDL-Kolesterol seviyelerini yükseltecek bir hayat tarzı benimsemelidirler.
- Tip-1 Diabetes Mellitus'ta TAS ve TOS seviyeleriyle ilgili literatür; kötü metabolik kontrol neticesinde oksidatif stresin artması ve antioksidan savunmanın azalması sonucu komplikasyon gelişme riskinin arttığını göstermektedir.
- T1DM'li hastalar diyabetten kaynaklı oluşabilecek komplikasyonları önlemek için antioksidanlardan zengin beslenmeye yönlendirilmelidir.
- T1DM'li hastalar stres, sigara, alkol gibi oksidatif stresi artıracak etkenlerden uzak durmalıdırlar.

Görüldüğü üzere çalışmamızdaki bazı veriler ilgili literatür ile paraleldir, bazıları ise paralel değildir. Bu durum, çalışmamızda bütçe ve katılımcı sayısı kısıtlılıkları sebebiyle tedavi öncesi ve sonrası analizlerin yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Bu sebepten Tip 1 Diabetes Mellitus ile TAS ve TOS arasındaki ilişkiyi saptamak için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Aynı şekilde Tip 1 Diabetes Mellitus ile Paraoksonaz-1 enzimi arasındaki ilişkiyi saptamak için de daha çok ve daha fazla gönüllünün katılım gösterdiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

Acar S, Gören Y, Paketçi A, Anık A, Çatlı G, Tuhan H, Demir K, Böber E, Abacı A, 2017. Tip I Diabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Diyabetik Ketoasidoz Sıklığının Değişimi: On Beş Yıllık Tek Merkez Deneyimi.

Acar S, Paketçi A, Gören Y, Çatlı G, Anık A, Tuhan H, Demir K, Böber E, Abacı A, 2017. Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 12, 3.

ADA, 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 33, Supplement 1, S62-S9.

ADA, 2017. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care, 40, Supplement 1, S11-S24.

ADA, 2018. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes care, 41, Supplement 1, S13-S27.

ADA, 2018. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care, 41, Supplement 1, S126-S36.

ADA, 2019. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care, 42, Suppl 1, S13.

Adeshara KA, Diwan AG, Jagtap TR, Advani K, Siddiqui A, Tupe RS, 2017. Relationship between plasma glycation with membrane modification, oxidative stress and expression of glucose trasporter-1 in type 2 diabetes patients with vascular complications. Journal of Diabetes and its Complications, 31, 2, 439-48.

Altun BU, 2010. Poliklinikte diyabet hasta takibi. Balkan Medical Journal, 2010, 1, 19-25.

Altuner D, Ates I, Suzen SH, Koc GV, Aral Y, Karakaya A, 2011. The relationship of PON1 QR 192 and LM 55 polymorphisms with serum paraoxonase activities of Turkish diabetic patients. Toxicology and industrial health, 27, 10, 873-8.

Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I, 2015. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Canadian journal of diabetes, 39, 1, 44-9.

Aras B, Akın A, Yıldırım R, Unal E, Haspolat YK, 2019. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 46, 1, 11-7.

Asmat U, Abad K, Ismail K, 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review. Saudi Pharmaceutical Journal, 24, 5, 547-53.

Association AD, 2016. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association, 34, 1, 3.

Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M, 2015. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 53, 16-9.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. The Lancet, 358, 9277, 221-9.

Atlas D, 2015. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

Ayar D, Öztürk C, 2015. Tip 1 Diyabetik Ergenlerin Eğitiminde Yeni Yaklaşımlar: Web Tabanlı Eğitim. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 8, 3.

Baynes H, 2015. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. J diabetes metab, 6, 5, 1-9.

Bayrak G, Çolak R, 2012. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29, 1s, 7-11.

Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA, 2015. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. Diabetes care, 38, 6, 1008-15.

Berndt C, Lillig CH, 2017. Glutathione, glutaredoxins, and iron. Antioxidants & redox signaling, 27, 15, 1235-51.

Bulutlar ON, 2015. Diyabet Hastalarına Beslenme Açısından Yaklaşım. Okmeydanı Tıp.

Bülbül A, Uslu S, 2016. Yenidogan Döneminde Hipoglisemi. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni, 50, 1, 1.

Can Demirdöğen B, 2010. Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 67, 2, 97-112.

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ, 2017. Type 2 diabetes. The Lancet, 389, 10085, 2239-51.

Chawla A, Chawla R, Jaggi S, 2016. Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? Indian journal of endocrinology and metabolism, 20, 4, 546.
Cheraghi M, Shahsavari G, Maleki A, Ahmadvand H, 2017. Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease. Reports of biochemistry & molecular biology, 6, 1, 1.
Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A, 2017. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. Journal of endocrinological investigation, 40, 9, 899-909.
Codoñer-Franch P, Pons-Morales S, Boix-García L, Valls-Bellés V, 2010. Oxidant/antioxidant status in obese children compared to pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Pediatric diabetes, 11, 4, 251-7.
Cooke DW, Plotnick L, 2008. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Pediatr Rev, 29, 11, 374-84.
Coşansu G, 2015. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 31, 1-6.
Çelik S, İdiz C, Bağdemir E, Purisa S, Dinççağ N, Satman İ, 2018. Diyabetlilerde Kendi Kendine Kan Şekeri İzlemi ile HbA1c ve Diyabet Komplikasyonlarının Karşılaştırılması. Beslenme ve Diyet Dergisi, 46, 2, 118-24.
De Beeck AO, Eizirik DL, 2016. Viral infections in type 1 diabetes mellitus—why the β cells? Nature Reviews Endocrinology, 12, 5, 263.
DeFronzo RA, Ferrannini E, Alberti KGMM, Zimmet P, Alberti G, 2015. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, John Wiley & Sons, p.
DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, 2015. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers, 1, 15019.
Dinççağ N, 2011. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi, 18, 4, 181-223.
Domingueti CP, Dusse LMSA, das Graças Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP, 2016. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. Journal of Diabetes and its Complications, 30, 4, 738-45.
Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A, 1998. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Diabetes care, 21, 10, 1736-42.
Ekici L, Sağdıç O, 2008. Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. GIDA, 33, 5, 251-60.
Erciyas F, Taneli F, Arslan B, Uslu Y, 2004. Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. Archives of medical Research, 35, 2, 134-40.
Erel O, 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clinical biochemistry, 37, 4, 277-85.
Firoozrai M, Nourbakhsh M, Razzaghy-Azar M, 2007. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 77, 3, 427-32.
Flekač M, Škrha J, Zidkova K, Lacinova Z, Hilgertova J, 2008. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. Physiol Res, 57, 5, 717-26.
Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, Wedel N, Gradwell E, 2010. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. Journal of the American Dietetic Association, 110, 12, 1852-89.
Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar C, 2011. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 27, 5, 436-60.
Góth L, Rass P, Páy A, 2004. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. Molecular Diagnosis, 8, 3, 141-9.
Gressner A, Gressner O, 2019. Glutathion. In: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Eds: Springer, p. 995-.
Gugliucci A, 2017. Paraoxonase 1 and Its Clinical Relevance. In: The HDL Handbook. Eds: Elsevier, p. 187-208.
Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, Yung KY, Brenner D, Knobbe-Thomsen CB, Cox MA, 2015. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. Cancer cell, 27, 2, 211-22.
Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AMO, 2012. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. The Lancet, 379, 9825, 1489-97.
Hirsch I, Emmett M, 2018. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. UpToDate. Retrieved January, 1, 2019.

Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori API, Noronha RMd, Monte O, Calliari LEP, 2015. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. Archives of endocrinology and metabolism, 59, 3, 215-9.
Ighodaro O, Akinloye O, 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine, 54, 4, 287-93.
Jaacks LM, Crandell J, Mendez MA, Lamichhane AP, Liu W, Ji L, Du S, Rosamond W, Popkin BM, Mayer-Davis EJ, 2015. Dietary patterns associated with HbA1c and LDL cholesterol among individuals with type 1 diabetes in China. Journal of Diabetes and its Complications, 29, 3, 343-9.
Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P, 2015. Gestational diabetes: a clinical update. World journal of diabetes, 6, 8, 1065.
Kara A, Özçakar N, Kartal M, 2016. Periferik Arter Hastalığında " Yürüme Mesafesinin Azalması Ölçeği" Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. EVALUATION, 74, 78.
Kara K, Çınar S, 2011. Diyabet bakım profili ile metabolik kontrol değişkenleri arasındaki ilişki. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 2, 57-63.
Karabulut H, Gülay MŞ, 2016. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4, 1.
Karakurt Ö, Çağırcı G, AKDEMİR R, 2012. Paraoksonaz ve Ateroskleroz. Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences, 24, 2, 128-33.
Kasnak C, Palamutoğlu R, 2015. Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 3, 5, 226-34.
Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å, 2017. Type 1 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers, 3, 17016.
Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger I, Sakamoto M, Suzuki H, Toyama K, Spin J, Tsao P, 2015. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. International journal of molecular sciences, 16, 10, 25234-63.
Kharroubi AT, Darwish HM, 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World journal of diabetes, 6, 6, 850.
Kilic M, Ada AO, OĞUZTÜZÜN S, DEMİRAĞ F, Celik S, BIÇAKÇIOĞLU P, İŞCAN M, 2017. Polymorphisms and Protein Expressions of Glutathione S-Transferase M1 and T1 in Non-Small Cell Lung Cancer. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 14, 3.
Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M, Tiitinen A, Huvinen E, 2016. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. Diabetes care, 39, 1, 24-30.
Korzeniowska K, Derkowska I, Zalinska M, Remesz A, Kmiec A, Mysliwiec M, 2016. Changes in Diet and Lifestyle may Lower the Risk of Type 1 Diabetes Mellitus in Children-Environmental Factors Influencing Type 1 Diabetes Mellitus Morbidity. J Diabetes Metab, 7, 716, 2.
Kowluru RA, Mishra M, 2015. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1852, 11, 2474-83.
Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç, 2004. Hemodiyaliz ve oksidatif stres. Kocatepe Tıp Dergisi, 5, 9-13.
Krzewicka-Romaniuk EL, Siedlecka DA, Warpas A, Wójcicka G, 2019. Paraoxonase 1 as an important antiatherogenic agent. Journal of Education, Health and Sport, 9, 1, 133-43.
Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP, 2016. Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: the PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. Atherosclerosis, 245, 143-54.
Losada-Barreiro S, Bravo-Diaz C, 2017. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. European Journal of Medicinal Chemistry, 133, 379-402.
Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E, 2017. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. Current diabetes reviews, 13, 1, 3-10.
Mackness B, Durrington P, Boulton A, Hine D, Mackness M, 2002. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. European journal of clinical investigation, 32, 4, 259-64.
Mackness B, Mackness M, 2019. Unexpectedly higher diazoxon hydrolysis by serum paraoxonase-1 in coronary heart disease. Clinical biochemistry, 65, 21-3.

Mackness M, Mackness B, 2015. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. Gene, 567, 1, 12-21.
Mahrooz A, Hashemi-Soteh MB, Heydari M, Boorank R, Ramazani F, Mahmoudi A, Kianmehr A, Alizadeh A, 2018. Paraoxonase 1 (PON1)-L55M among common variants in the coding region of the paraoxonase gene family may contribute to the glycemic control in type 2 diabetes. Clinica Chimica Acta, 484, 40-6.
Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, del Cañizo-Gómez FJ, 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. World journal of diabetes, 7, 17, 354.
Marinho HS, Real C, Cyrne L, Soares H, Antunes F, 2014. Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. Redox biology, 2, 535-62.
Maritim A, Sanders a, Watkins Iii J, 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. Journal of biochemical and molecular toxicology, 17, 1, 24-38.
Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MA, Ruotolo V, Caputo S, Giardina B, Ghirlanda G, Santini SA, 2002. Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes: a case for gender difference. Diabetes care, 25, 2, 370-5.
Matteucci E, Giampietro O, 2000. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients. Diabetes care, 23, 8, 1182-6.
Maxwell S, Holm G, Bondjers G, Wiklund O, 1997. Comparison of antioxidant activity in lipoprotein fractions from insulin-dependent diabetics and healthy controls. Atherosclerosis, 129, 1, 89-96.
Maxwell S, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter M, Thorpe G, Jones A, Barnett A, 1997. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. European journal of clinical investigation, 27, 6, 484-90.
McCulloch D, Nathan D, Mulder J, 2016. UpToDate: general principles of insulin therapy in diabetes mellitus [Internet]. 2015. citado em, 11.
Mleiki A, Marigómez I, El Menif NT, 2015. Effects of dietary Pb and Cd and their combination on Glutathion-S-Transferase and Catalase enzyme activities in digestive gland and foot of the green garden snail, Cantareus apertus (Born, 1778). Bulletin of environmental contamination and toxicology, 94, 6, 738-43.
Nair SP, Shah N, Taggarsi A, Nayak U, 2011. PONI and its association with oxidative stress in type I and type II diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 5, 3, 126-9.
Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PIH, 2016. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. Biochemical Journal, 473, 24, 4527-50.
Nimse SB, Pal D, 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Advances, 5, 35, 27986-8006.
Nunes-Silva J, Nunes V, Schwartz R, Trecco SM, Evazian D, Correa-Giannella M, Nery M, Queiroz M, 2017. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. Nutrition & diabetes, 7, 1, e239.
Oroian M, Escriche I, 2015. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. Food Research International, 74, 10-36.
Oyewole AO, Birch-Machin MA, 2015. Mitochondria-targeted antioxidants. The FASEB Journal, 29, 12, 4766-71.
Öğüt S, 2014. Doğal antioksidanların önemi.
Öğüt S, Atay E, 2012. Yaşlılıkta Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 19, 2, 68-74.
Önmez A, 2017. Diabetes Mellitus' ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7, 2, 117-9.
Özel HG, 2010. Tip 1 Diabetes Mellitus ve Beslenme. Diyabet ve Obezite, 20.
Parthasarathy L, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar A, 2018. Effect of Antioxidant Supplementation on Total Antioxidant Status in Indian Children with Type 1 Diabetes. Journal of dietary supplements, 1-11.
Peuchant E, Brun J-L, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas M-J, Daniel J-Y, Leng J-J, Gin H, 2004. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. Clinical biochemistry, 37, 4, 293-8.
Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L, 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 30, 1, 11-26.
Phillips M, Cataneo RN, Cheema T, Greenberg J, 2004. Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus. Clinica Chimica Acta, 344, 1-2, 189-94.

Piero M, Nzaro G, Njagi J, 2015. Diabetes mellitus-a devastating metabolic disorder. Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences, 5, 40, 1.
Pisoschi AM, Pop A, 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European journal of medicinal chemistry, 97, 55-74.
Pociot F, Lernmark Å, 2016. Genetic risk factors for type 1 diabetes. The Lancet, 387, 10035, 2331-9.
Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M, 2017. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. Trends in pharmacological sciences, 38, 7, 592-607.
Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, Maryniuk MD, Siminerio L, Vivian E, 2017. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. The Diabetes Educator, 43, 1, 40-53.
Ramakrishna V, Jailkhani R, 2007. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. Diagnostic pathology, 2, 1, 22.
Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S, 2017. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 376, 15, 1407-18.
Reddy MA, Zhang E, Natarajan R, 2015. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. Diabetologia, 58, 3, 443-55.
Rewers M, Ludvigsson J, 2016. Environmental risk factors for type 1 diabetes. The Lancet, 387, 10035, 2340-8.
Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E, 2008. The antioxidant properties of serum albumin. FEBS letters, 582, 13, 1783-7.
Romão Junior JE, 2004. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 26, 3, 1-3.
Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G, 1997. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. Diabetes, 46, 11, 1853-8.
Sargın G, Yavaşoğlu İ, Kadıköylü G, Bolaman Z, 2011. Laktik Asidoz: Olgular Üzerinden Kısa Bir Gözden Geçirme. Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine/Dahili ve Cerrahi Bilimler Yogun Bakim Dergisi, 3.
Sathyapalan T, Mellor D, Atkin S. Obesity and gestational diabetes. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 89-93.
Savaş Tetik S, Tanrıverdi B, 2017. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri.
Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A, 2002. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. Clinica Chimica Acta, 321, 1-2, 89-96.
Sen S, Chakraborty R, De B, 2016. Diabetes mellitus in 21st century, Springer, p.
Sezer K, Keskin M, 2014. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi, 28, 1, 49-56.
Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, 2005. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes care, 28, 1, 186-212.
Süleyman H, Gül V, Erhan E, 2018. Oksidatif stres ve doku hasarı. Erzincan Tıp Dergisi, 1, 1, 1-4.
Sürücü HA, Aydın M, 2018. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Lipohipertrofi Sıklığı ve Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 27, 2, 39-45.
Şahin AD, Üstü Y, Işık D, 2015. Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. Ankara Medical Journal, 15, 2.
Ta S, 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 37, S81.
Tangvarasittichai S, 2015. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World journal of diabetes, 6, 3, 456.
Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H, 2013. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi, 4, 4.
Telci A, Çakatay U, Salman S, Satman Il, Sivas A, 2000. Oxidative protein damage in early stage Type 1 diabetic patients. Diabetes research and clinical practice, 50, 3, 213-23.
Uğurlu N, Taşlıpınar AG, Yülek F, Özdemir D, Ersoy R, Çakır B, 2018. Diyabetik Retinopatisi Olmayan Tip 1 Diyabet Olgularında Retinal Mikrovasküler Yapıların İncelenmesi. Ankara Medical Journal, 18, 4, 628-36.

Ulatowski LM, Manor D, 2015. Vitamin E and neurodegeneration. Neurobiology of disease, 84, 78-83.
Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS, 2001. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. Diabetes care, 24, 9, 1608-13.
Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K, 2016. Redox-and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. Archives of toxicology, 90, 1, 1-37.
Varvařovská J, Racek J, Stožický F, Souček J, Trefil L, Pomahačová R, 2003. Parameters of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus and their relatives. Journal of Diabetes and its Complications, 17, 1, 7-10.
Vekic J, Kotur-Stevuljevic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, 2010. Serum paraoxonase (PON1) and its interactions with HDL: relationship between PON1 and oxidative stress. In: The HDL Handbook. Eds: Elsevier, p. 77-98.
Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B, 2002. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. Journal of internal medicine, 251, 1, 69-76.
Walton EL, (2017). Oxidative stress and diabetes: Glucose response in the cROSsfire, Elsevier.
Willems D, Dorchy H, Dufrasne D, 1998. Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. Atherosclerosis, 137, S61-S4.
Winterbourn CC, 2015. Are free radicals involved in thiol-based redox signaling? Free Radical Biology and Medicine, 80, 164-70.
Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, Liao Y, Xiang M, Huang Q, Wang D, 2017. Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. PloS one, 12, 1, e0170003.
Yalın H, Demir HG, Olgun N, 2011. Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama. The Journal of Turkish Family Physician, 2, 2, 41-9.
You W-P, Henneberg M, 2016. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. BMJ Open Diabetes Research and Care, 4, 1, e000161.
Young I, (2001). Measurement of total antioxidant capacity, BMJ Publishing Group.
Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ, 2016. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgraduate medical journal, 92, 1084, 63-9.
Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, Rausch-Fan X, 2016. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. Frontiers in cellular and infection microbiology, 5, 97.
Zheng Y, Ley SH, Hu FB, 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology, 14, 2, 88.
Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S, 2016. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. Scientific reports, 6, 29240.
Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH, 2016. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. Nature Reviews Endocrinology, 12, 10, 616.

7.EKLER

EK-A:Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/01/2019-E.2803

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı -050.01.04/
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV

10.12.2018 Tarihli "Tip 1 DM Olgularında Total Antioksidan Seviyesi, Total Oksidan Seviyesi ve Paraoksonaz-1 Enzimi Seviyesinin İncelenmesi" başlıklı araştırma projeniz, 02.01.2019 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup; kurulun konu ile ilgili 2019/09 sayılı kararı ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hüsnü ALPTEKİN
Başkan

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.

Ek : Karar sureti

Evrakı Doğrulamak İçin : http://193.255.244.181/enVision-Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=B88VSU171
Akademi Mah. Yeni İstanbul Cad. No:313 Selçuk Üniversitesi Alaeddin Keykubad Yerleşkesi Selçuklu - Konya 42250 Türkiye
Bilgi için: Samiye Selcen ÇELİK Tel:03322243963 Faks:3322412184
e-Posta :dekanliktip@selcuk.edu.tr Elektronik Ağ :www.selcuk.edu.tr selcukuniversitesi@hs01.kep.tr

u belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

8.ÖZGEÇMİŞ

İlköğrenimini 2006 yılında Antalya Envar Koleji'nde tamamlamıştır. İstanbul ÇınarKoleji Lisesi'nden 2011 yılında ortaöğrenimini tamamlayarak mezun olmuştur. 2016 yılında 'İstanbul'da Öğrenim Gören Üniversite Öğrencilerinde Depresyon ve Beslenme Arasındaki İlişkinin Saptanması' teziyle İstanbul Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümünden mezun olmuştur. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya alanında yüksek lisans yapmaktadır.

Deneyimler:

- Konya Eğitim Araştırma Hastanesi-Yoğun Bakım ve Reanimasyon Ünitesi (2014)
- İstanbul Medipol Esenler Hastanesi-Poliklinik-Yetişkin Klinik Ünitesi (2015)
- İstanbul Medipol Mega Hastanesi-Yetişkin Klinik Ünitesi/Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi/Çocuk Endokrinoloji (2015-2016)
- Bağcılar Devlet Hastanesi-Çocuk Hastalıkları Ünitesi (2016)
- İstanbul Medipol Koşuyolu Hastanesi-Toplu Beslenme Servisi (2016)
- Acıbadem Doğa Koleji-Toplu Beslenme Servisi (2016)
- Çengelköy Medivia Hastanesi-Yetişkin Poliklinik Ünitesi (2016)
- Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi (2016-Halen)

Sertifikalar:

- Geleceğin Bilimi Forumu Aktif Katılımcı ve Organizatör Sertifikası (Mayıs 2016)
- 3.Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi Katılımcı Sertifikası (Ekim 2015)
- 4. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu "Anoreksiyadan Obeziteye Yeme Bozuklukları Katılımcı Sertifikası (Şubat 2015)
- 2.Diyabet ve Obezite Sempozyumu Katılımcı Sertifikası (Mart 2018)

- ESPEN Nutritional Support in Cancer Katılımcı Sertifikası (Mart 2018)
- ESPEN Nutritional Support in Neurological Diseases Katılımcı Sertifikası (Mart 2018)
- 6.Ulusal Sağlıklı Taşam Sempozyumu 1.Yaşam İçin Beslenme ve Spor Kongresi- Çocuk Metabolizma Hastalıklarına Beslenme Yaklaşımı Kursu Katılımcı Sertifikası (Mayıs 2017)
- 6.Ulusal Sağlıklı Taşam Sempozyumu 1.Yaşam İçin Beslenme ve Spor Kongresi-Onkoloji Diyetisyenliği Kursu Katılımcı Sertifikası (Mayıs-2017)
- Diyabet Diyetisyenliği Derneği Karbonhidrat Sayımı Kursu Katılımcı Sertifikası (Ocak 2017)
- ESPEN Nutritional Support in Intensive Care Unit Patients Katılımcı Sertifikası (Kasım 2017)
- ESPEN Nutritional Support in Oral and Enteral Nutrition in Adults Katılımcı Sertifikası (Kasım 2017)

Yayınlar&Posterler:

- Geleceğin Bilimi Forumu: GAPS DİYETİ Posteri (2016)
- 3.Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi:BEBEK MAMALARI HAKKINDAKİ ŞÜPHELER Posteri (2015)
- Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Çocuğun Kendi Hasalığına Yönelik Tutumunun Metabolik Kontrol ile İlişkisi (Çalışma Devam ediyor)

İletişim Bilgileri:

- Mail:elifsdemirok@gmail.com
- Telefon:+90535 020 13 53
- Adres: Hacı Kaymak Mahallesi Manzum Sk. No:1 Selçuklu/Konya

Kişisel Bilgiler:

- Eğitim Durumu:Lisans (Mezun)
- Medeni Durum:Evli
- Doğum Tarihi: 09.07.1993
- Doğum Yeri: Konya

Sınav Bilgileri

- YDS Puanı(2014): 78.75
- ALES Puanı (2016):84,3(SAY)

Referanslar:

- Doç.Dr.Hüsamettin Vatansev hvatansev@gmail.com
- Yrd.Doç.Dr. NihalBÜYÜKUSLU n buyukuslu@medipol.edu.tr
- Yrd.Doç.Dr. Nihal ZekiyeERDEM nzerdem@medipol.edu.tr