



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ESER ELEMENT (SELENYUM VE ÇİNKO) VE ANTIOKSİDAN ENZİM  
(GLUTATYON PEROKSİDAZ VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ) DÜZEYLERİNİN  
DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİ VE KOMPLİKASYONLARININ  
BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan:**

**Arş. Gör. Dr. Elif ŞAHİN**

**Danışman:**

**Prof. Dr. Metin KILINÇ**

**KAHRAMANMARAŞ**

**OCAK-2014**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ESER ELEMENT (SELENYUM VE ÇİNKO) VE ANTİOKSİDAN ENZİM  
(GLUTATYON PEROKSİDAZ VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ) DÜZEYLERİNİN  
DIABETES MELLİTUS GELİŞİMİ VE KOMPLİKASYONLARININ  
BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan:**

**Arş. Gör. Dr. Elif ŞAHİN**

**Danışman:**

**Prof. Dr. Metin KILINÇ**

**KAHRAMANMARAŞ**

**OCAK-2014**

## **K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Elif ŞAHİN** tarafından hazırlanan “**Eser Element (Selenyum ve Çinko) ve Antioksidan Enzim (Glutatyon Peroksidaz ve Süperoksit Dismutaz) Düzeylerinin Diabetes Mellitus Gelişimi ve Komplikasyonlarının Belirlenmesindeki Rolünün Araştırılması**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

**Prof. Dr. Metin KILINÇ**

Danışman

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Tıpta Uzmanlık Tezi olarak 23/01/2014 tarihinde kabul edilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Metin KILINÇ

Danışman: Prof. Dr. Metin KILINÇ

Üye: Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

Üye: Yard. Doç. Ahmet ÇELİK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : .../.../2014

**DEKAN**

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım ve Basım Yönergesine Uygundur.

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol göstererek bana iyi bir hekim olma sanatını öğreten, hoşgörü ve sabırla her konuda beni destekleyen tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Metin Kılınç'a teşekkürü borç bilirim.

Biyokimya asistanlığım döneminde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. Fatma İnanç Tolun'a, Sn. Doç. Dr. Ergül Belge Kurutaş'a, Sn. Yard. Doç. Dr. Ahmet Çelik'e, tezimin oluşturulması esnasında yardımcı olan Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Kamile Gül'e, Sn. Uzm. Dr. Murat Şahin'e şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım boyunca bilimsel ve sosyal desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Zeynep Bayat'a, Arş. Gör. Dr. Sefa Çiftçi'ye, Arş. Gör. Eda Ganiyusufoglu'na, Arş. Gör. Velid Unsal'a, Arş. Gör. Muhammed Üremiş'e, yüksek lisans öğrencileri Betül Kabakçı, Meltem Güngör, Gülcan Haskaya, Safiye Şeyma Taner'e ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan çok memnun kaldığım tüm laboratuvar çalışanı arkadaşlarıma canı gönülden teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem için bana tüm imkânları sunan, yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve tüm sevdiklerime bütün kalbimle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	i
<b>ÖNSÖZ</b> .....	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iii
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	v
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	vi
<b>KISALTMALAR</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Diabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe .....	3
2.1.2. Sınıflama .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji .....	6
2.1.4. Tanı.....	7
2.1.5. Fizyopatoloji / Etiyoloji.....	8
2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus .....	8
2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus .....	10
2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) .....	12
2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	12
2.2. Selenyum (Se).....	14
2.2.1. Tarihçe ve kimyasal özellikleri .....	14
2.3. Çinko (Zn).....	16
2.3.1. Çinko metabolizması ve fonksiyonları .....	16
2.3.2. Çinko eksikliği .....	18
2.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) .....	19
2.5. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	20
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	23
3.1. Materyal .....	23
3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar .....	23
3.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.....	24
3.4. Diğer aletler ve cam malzemeler.....	24

3.5. Analiz Yöntemleri.....	25
3.5.1. Hematolojik analizler .....	25
3.5.2. Serumda Selenyum (Se) tayini .....	25
3.5.3. Serumda Çinko (Zn) tayini.....	25
3.5.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivite Tayini.....	25
3.5.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini .....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>51</b>
<b>ETİK KURULU KARAR FORMU .....</b>	<b>54</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması.....	5
Tablo 2.	Dünya ve Türkiye genelinde diyabet sıklığı.....	6
Tablo 3.	Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri....	8
Tablo 4.	Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları.....	13
Tablo 5.	GSH-Px aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	27
Tablo 6.	SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	29
Tablo 7.	SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	29
Tablo 8.	Hemolizatta SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	30
Tablo 9.	Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı ile açlık glukozu ve HbA1c ortalamaları....	32
Tablo 10.	Grupların SOD, GSH-Px, Zn ve Se sonuçları.....	33
Tablo 11.	SOD – Gruplar arası P değeri anlamlılığı.....	34
Tablo 12.	GSH– Px – Gruplar arası P değeri anlamlılığı.....	35
Tablo 13.	Zn – Gruplar arası P değeri anlamlılığı.....	36
Tablo 14.	Se – Gruplar arası P değeri anlamlılığı.....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SOD'un rol aldığı reaksiyonlar.....	21
Şekil 2. Süperoksit dismutaz standart eğrisi.....	30
Şekil 3. 1'den 4'e kadar Grupların SOD aktiviteleri.....	34
Şekil 4. 1'den 4'e kadar Grupların GSH-Px aktiviteleri.....	35
Şekil 5. 1'den 4'e kadar Grupların Zn seviyeleri.....	36
Şekil 6. 1'den 4'e kadar Grupların Se seviyeleri.....	37



## **KISALTMALAR**

AAS :	Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi
ADA :	Amerikan Diyabet Birliği
Anti - GAD :	Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
APG :	Açlık Plazma Glukozu
BKI :	Beden Kitle İndeksi
CAT :	Katalaz
CRP :	C Reaktif Protein
DCCT :	Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DKA :	Diabetik Ketoasidoz
DM :	Diabetes Mellitus
DNA :	Deoksiribonükleik Asit
EASD :	Avrupa Diabet Çalışma Birliği
GDM :	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GSH :	Redükte Glutasyon
GSH-Px :	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd :	Glutasyon Redüktaz
GSSG :	Okside Glutasyon
GST :	Glutasyon S Transferaz
HDL :	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPLC :	Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
IAA :	İnsülin Otoantikoru
ICE :	Adacık Hücre Antikoru
IDDM :	İnsülin Bağımlı Diabet
IDF :	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC :	Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
IFG :	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT :	Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL-1 :	İnterlökin-1
KB :	Kan Basıncı
KH :	Karbonhidrat
LADA :	Latent Otoimmün Diabetes Mellitus
MODY :	Gençlerin erişkin tip diyabeti
NGSP :	Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı
NIDDM :	İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabet
NPCT :	Nutritional Prevention of Cancer Trial
OGTT :	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG :	Plazma Glukozu
PKOS :	Polikistik Over Sendromu
PP :	Pankreatik Polipeptit
RNA :	Ribonükleik Asit
Se :	Selenyum
SOD :	Süperoksit Dismutaz
TURDEP :	Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO :	Dünya Sağlık Örgütü
Zn :	Çinko

## ÖZET

### **Eser Element (selenyum ve çinko) ve Antioksidan Enzim (glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz) Düzeylerinin Diabetes Mellitus Gelişimi ve Komplikasyonlarının Belirlenmesindeki Rolünün Araştırılması**

Diabetes mellitus (DM) insülinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, oksidatif stres, serbest radikal oluşumunun artması, anti oksidan kapasitenin azalması gibi birçok neden diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve ortaya çıkardığı komplikasyonlarla insanın hayat kalitesini düşürmektedir.

Çalışmamızda; diyabetin ortaya çıkışı ve regülasyonu ile serum selenyum (Se), çinko (Zn), Süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran DM tanılı hastalar (kontrollü; HbA1c<6,5; ve kontrolsüz; HbA1c>6,5 olmak üzere), bu hastaların diyabet olmayan yakın akrabaları ve tamamen sağlıklı, hiçbir hastalığı olmayan kişilerden alınan serumda Se, Zn; tam kanda SOD ve GSH-Px çalışıldı.

Çalışmamız sonucunda SOD enzim aktivitesi, kontrolsüz diyabette diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Diğer grupların kendi arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. GSH-Px enzim aktivitesi, sağlıklı grupta kontrolsüz diyabetli ve diyabet yakınları grubundan yüksek; kontrollü diyabet grubundan düşük olarak tespit edilmiştir. Kontrollü diyabetlilerde ise tüm gruplardan yüksektir. Zn seviyesi, sağlıklı grupta tüm gruplardan düşük bulunmuştur. Se düzeyine gelince, kontrolsüz DM'li hastalarda yüksek olup; diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu kişilerin glukozu ve HbA1c'leri karşılaştırıldığında kontrolsüz diyabetlilerde bu değerler anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir; tersine SOD ve GSH-Px değerleri düşük bulunmuştur. Buradan; yüksek glukoz ve HbA1c seviyesinin oksidatif stresi artırarak antioksidan seviyeyi azalttığı, böylelikle diyabetin patogenezinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Kontrollü diyabetlilerin ise glikoz ve HbA1c düzeyini normal sınırlara yakın tutarak antioksidan enzim aktivitelerini koruduğu tespit edilmiştir.

Kontrolsüz diyabetlilerin kontrollü hale gelmesi, diyabet yakınlarının diyabete yakalanmaması için en önemli şey, glukozun ve HbA1c seviyesinin normal sınırlar içinde

tutulmasıdır. Bu da hastaların diyet ve tedaviye dikkatli bir şekilde devam etmesiyle, sağlıklıların sık aralıklarla yaptıracağı kontrollerle mümkün olduğu düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), selenyum (Se), çinko (Zn).

## **ABSTRACT**

### **The Investigation of Trace Elements (selenium and zinc) and Antioxidative Enzyme (superoxide dismutase and glutathione peroxidase) Level Role in Development and Complications of Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) is a disease characterized by high blood glucose (hyperglycemia) and developing due to the completely or partially lack of insulin. In addition to the lack of insulin, a many causes such as insulin resistance, oxidative stress, increased free radicals and decreased antioxidant capacity play a role in the development of diabetes and impair the quality of people's lives with revealed complications.

In this study we aimed to investigate whether there is a correlation between occurring and regulation of diabetes with selenium, zinc and superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) enzymes.

The study population who admitted outpatient clinic of Endocrinology in patients with diabetes (controlled diabetes; HbA1c<6,5 ve uncontrolled diabetes; HbA1c>6,5), non-diabetic close-degree relatives of diabetic patients and healthy persons. Whole blood was taken from all subjects to analysis of Se, Zn, SOD and GSH-Px enzymes.

At the end of our study SOD enzyme activity was found lower in uncontrolled DM patients than other groups. There were no significant differences between the other groups. GSH-Px enzyme activity was higher in healthy group than uncontrolled DM patients and close-degree relatives of diabetic patients, but it was lower than controlled DM patients. It was higher in controlled DM patients than all other groups. Serum Zn level was found lower in healthy group than other groups. Se level was found higher in uncontrolled DM patients; there was no significant difference between the other groups. When glucose and HbA1c of these subjects were compared; these values were found significantly higher in uncontrolled DM patients; conversely SOD and GSH-Px values were lower. Hence we have concluded that high glucose and HbA1c levels reduce antioxidant capacity by increasing oxidative stress; thus it plays a role in the pathogenesis of diabetes. We have determined that controlled DM patients protect antioxidant enzyme activity by keeping glucose and HbA1c levels in closer to normal levels.

As a result, the most important factor to become the uncontrolled diabetes patients to controlled diabetes patients and not to become the close relatives of diabetic patients to diabetic, is to maintain glucose and HbA1c levels within normal ranges. This may be possible by continue attentively to diet and treatment of patients and frequent controls of healthy subjects.

**Key words:** Diabetes mellitus, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), selenium (Se), zinc (Zn).

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM, akut metabolik komplikasyonlarının yanı sıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, sürekli medikal bakım gerektiren yaygın bir rahatsızlıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde DM, son dönem böbrek yetersizliğinin, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün en sık nedenidir (1). Bütün bunlar hem diyabetik bireylere hem de sağlık sistemine olağanüstü bir yük bindirmektedir. Diyabet komplikasyonları maliyetinin, tüm dünyada total sağlık hizmetleri harcamalarının %5-10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

Türkiye'de ve dünyada milyonlarca diyabet hastasının bulunması, olayın sadece bir hastalık olarak değil, sosyal ve ekonomik boyutunun da önemli olduğunu düşündürmektedir. Diyabet hastalığı, bütün bu özellikleri ile patofizyolojisi, etyolojisi sürekli araştırılan, korunma ve tedavi yolları bulunmaya çalışılan, yaşam kalitesi iyileştirilmeye çabalanan bir hastalık olarak bilinmektedir.

Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur. Oksidatif stresin diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogenezinde önemli rol oynadığı üzerinde de durulmuştur. Diyabette oluşan oksidatif strete hiperglisemi anahtar rol oynamaktadır (3). Diyabette artmış serbest radikaller, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir (4, 5). Enzimatik antioksidanlardan bazıları; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-Rd), glutatyon S transferaz (GST), enzimatik olmayan antioksidanların bir kısmı; metallotieninler, tiyoredoksinler, glutatyon, ubikinon, askorbik asit, karotenler, tokoferol, selenyum (Se), çinko (Zn)'dur. Bizim çalışmamızda baktığımız Se, Zn, GSH-Px, SOD gibi antioksidanların da özellikle diyabette ve diyabetin komplikasyonlarını önlemede önemli görevlerinin olduğu bilinmektedir.

Selenyum, E vitaminiyle birlikte çalışan kuvvetli bir antioksidandır ve hücreleri zarara uğratan serbest radikallerin etkisini yok eder. Yüksek dozlarda toksik olmasına rağmen, çok

az miktarları belli enzimlerin aktif merkezlerini şekillendirir ve tüm hücrelerin fonksiyonları için gereklidir. İnsanlarda glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz gibi antioksidan enzimlerin yapısına kofaktör olarak katılmaktadır. Protein ve DNA sentezine katkıda bulunmakta, bağışıklık sistemini kuvvetlendirdiğini, karaciğer ve tiroit bezinin daha iyi çalışmasını sağladığını, HDL-kolesterolü artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Başta kanser önleyici ve bağışıklık sistemini güçlendirici özellikleri nedeniyle günümüzde sıkça kullanılan bir elementtir. Selenyumun antioksidan ve insülin benzeri etkileriyle diyabete bağlı komplikasyonları düzelttiği düşünülmektedir.

Çinko, organizma için esansiyel bir elementtir. Vücuttaki birçok metaloenzimin yapısal bir parçası olup proteinlerin, DNA ve RNA'nın sentez ve stabilizasyonunda yer alır. Çinko, protein ve enzimlerin sülfidril gruplarına karşı oluşan serbest radikallere karşı koruyucu bir antioksidandır (6). Çinko insülin molekülünün de bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar çinkonun insülin sentezi, depolanması, sekresyonu ve aktivasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca çinko eksikliği azalmış insülin sekresyonu ve artmış insülin direnciyle ilişkilidir (7). Çinko eksikliği olanların çinko alması durumunda, glisemik kontrolün ve diğer metabolik parametrelerin düzeldiği bulunmuştur.

GSH-Px, hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Subunitleri bir Se atomu içerdiğinden, hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum GSH-Px aktivitesinin azalmış olduğu bildirilmektedir.

SOD, reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan özellikte bir enzimdir. Diyabette SOD düzeylerinin arttığı, değişmediği veya azaldığı şeklinde birbiriyle çelişen çalışmalar vardır (8, 9, 10, 11).

Diyabet hastaları ve diyabet olmayan yakınlarında bütün bu parametrelere birden bakılmış bir çalışma yoktur. Özellikle diabet gelişme riski yüksek olanlar için basit ve etkili önleyici tedbirlerin zamanında alınmasının hastanın yaşam kalitesine büyük katkı sağlayacağını düşünerek bu çalışmayı yaptık. Bu çalışmada, diyabet ve diyabet olmayanlarda antioksidanların miktarlarına ve bu maddelerin oksidatif stresle başa çıkabilmedeki etkisine bakılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus

#### 2.1.1. Tanım ve tarihçe

DM, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden metabolik bir hastalıktır. Endokrin bozukluklar içinde en sık görülen DM, çeşitli alt tipleri bulunan genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkan, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Etiyolojiye bağlı olarak, DM’de hiperglisemiye neden olan faktör; insülin sekresyonunda azalma, glukoz kullanımında azalma ve glukoz üretiminde artış olabilir (1,12).

DM hakkındaki ilk bilgiye M.Ö.1500 yıllarında Mısır Ebers papirusunda rastlanmaktadır. Diabetes aşırı idrar çıkışını simgeleyen 'sifon' anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelimedir. Mellitus ise yine Yunanca 'bal' anlamına gelen 'mel' kelimesinden türetilmiş 'şekerli' anlamında bir sözcüktür.

Diabetes mellitus poliüri, polifaji, polidipsi gibi kardinal belirtileri, zayıflama, çevre organlarda trofik bozukluklar ve enfeksiyonlar ile bir araya getiren bir hastalık olduğundan eski hekimlerin de gözünden kaçmamıştır. Eski Hint Uygarlığında, 'Charak samhira' adlı tıp kitabında, M.Ö. 600 yılında diabetin yeri üriner hastalıklar arasındadır. M.Ö. 400 yılında eski Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görerek idrarın tatlı olduğundan şüphelenmişler ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen 'madhumeh' adını vermişlerdir. M.Ö. 150 yıl önce, Kapadokya’da Areteus, ilk defa 'diabetes' adını kullanmıştır (13). M.S. 9. y.y.’da İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y. İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir.

18. y.y.’da William Cullen 'diabetes' kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen 'mellitus'u eklemiş, 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin 'glikoz' olduğunu açıklamıştır. 19. y.y.’da Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir. 1869’da Paul Langerhans henüz bir tıp öğrencisi iken pankreastaki adacık hücrelerini tanımlamıştır. 19. y.y.’ın son kısmında Kussmaul, komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve 'asidoz' terimini yerleştirmiştir. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile DM’de

sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamıştır. 1900'da De Meyer yokluğunda diyabetin geliştiği bir hormon tarif etmiş, 1921 yılında da Banting ve Best; pankreası çıkartılmış köpeklerde sorunları ortadan kaldıran insülin ekstresini ortaya koyarak diabetes mellitus tedavisinde belki de en önemli gelişmeyi sağlamışlardır (14). 1955'de diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar kullanıma girmiştir (tolbutamid).

1973'de Danimarka'da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde 'Recombinant DNA' teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir (13, 15). Böylece diyabet tedavisinde pankreas transplantasyonundan immunoterapiye doğru uzanan yeni bir dönem başlamıştır. Halen de bu konuda genetik ve immünolojik araştırmalar devam etmektedir.

### **2.1.2. Sınıflama**

DM, hastalığın başlama yaşı ve tedavi tipi gibi eski kriterlerin aksine, hiperglisemiye yol açan patojenik sürecin temeline dayanılarak sınıflandırılır. Diabetes mellitusun iki büyük sınıfı, tip 1 ve tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Tip 1 A DM, insülin yetersizliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucu gelişir. Tip 1 B DM'li bireylerde beta hücrelerinde otoimmün destrüksiyonu gösteren immünolojik belirteçler bulunmaz. Ancak bunlarda da bilinmeyen mekanizmalarla insülin eksikliği gelişir ve ketoza yatkındırlar (1).

Tip 2 DM, değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve glukoz üretiminde artış ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diyabette insülin etkisi veya sekresyonundaki farklı genetik ve metabolik defektler hiperglisemiye yol açarlar. Tip 2 DM gelişmeden önce, bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak sınıflandırılan bir anormal glukoz homeostaz dönemi vardır (1).

WHO, 1985 yılında diyabet hastalığını insüline bağımlı diyabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak ayırmış ve klinik bir sınıflama yapmıştır. Ancak bu sınıflamanın sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü diyabet heterojen bir hastalıktır; iki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur.

**Tablo 1.** Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması (3)

<p><b>I. Tip 1 diyabet</b></p> <p><b>A. İmmün aracılıklı</b></p> <p><b>B. İdiyopatik</b></p> <p><b>II. Tip 2 diyabet</b></p> <p><b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b></p> <p><b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b></p> <p><b>A. <math>\beta</math> -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b></p> <p>20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) (MODY)</p> <p>7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</p> <p>12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</p> <p>13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</p> <p>17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</p> <p>2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</p> <p>2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</p> <p>9. Kromozom, CEL (MODY8)</p> <p>7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</p> <p>11. Kromozom, INS (MODY10)</p> <p>8. Kromozom, BLK (MODY11) Mitokondriyal DNA</p> <p>11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</p> <p>12. Diğerleri</p> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <p>Leprechaunizm</p> <p>Lipoatrofik diyabet</p> <p>Rabson-Mendenhall sendromu</p> <p>Tip A insülin direnci</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <p>Fibrokalkülöz pankreatopati</p> <p>Hemokromatoz</p> <p>Kistik fibroz</p> <p>Neoplazi</p> <p>Pankreatit</p> <p>Travma/pankreatektomi</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <p>Akromegali</p> <p>Aldosteronoma</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Feokromositoma</p>	<p>Glukagonoma</p> <p>Hipertiroidi</p> <p>Somatostatinoma</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <p>Atipik anti-psikotikler</p> <p>Anti-viral ilaçlar</p> <p>b-adrenerjik agonistler</p> <p>Diazoksid</p> <p>Fenitoin</p> <p>Glukokortikoidler</p> <p><math>\alpha</math> -İnterferon</p> <p>Nikotinik asit</p> <p>Pentamidin</p> <p>Proteaz inhibitörleri</p> <p>Tiyazid grubu diüretikler</p> <p>Tiroid hormonu</p> <p>Vacor</p> <p>Diğerleri (post transplant diyabet)</p> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <p>Anti--insülin reseptör antikoları</p> <p>“Stiff-man” sendromu</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b></p> <p>Alström sendromu</p> <p>Down sendromu</p> <p>Friedreich tipi ataksi</p> <p>Huntington korea</p> <p>Klinefelter sendromu</p> <p>Laurence-Moon-Biedl sendromu</p> <p>Miyotonik distrofi</p> <p>Porfiria</p> <p>Prader-Willi sendromu</p> <p>Turner sendromu</p> <p>Wolfram (DIDMOAD) sendromu</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>H. İnfeksiyonlar</b></p> <p>Konjenital rubella</p> <p>Sitomegalovirus</p> <p>Koksaki B</p> <p>Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</p>
---	---

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen çok yaygın bir hastalıktır. Diyabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle tip 2 diabet ortalama % 5-10, tip 1 diabet ise % 0,5-1 civarındadır.

Diabetes Mellitus insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır. İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler. Bunlardan Finlandiya'nın insidansı yıllık 35/100.000 ile yüksek, Japonya ve Çin'in tip 1 DM insidansı 3/100 000 ile düşük, Kuzey Avrupa ve ABD'nin 8-17/100.000 ile orta derecedir (16,17). Dünyanın bazı yörelerinde ise görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska Eskimolarında diabetes mellitus prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu tip 2 diabetes mellitustur. Buna karşılık Amerika'da yaşayan Pima yerlilerinde prevalans %55'den fazladır ve dünya üzerindeki en yüksek prevalans bu ırktadır (18). Diyabetin dünyada görülme sıklığı %1-3'tür (19).

Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) %7,2 oranında diyabet saptanmıştır (20). Ülkemizde tip 2 diyabet sıklığı %2,5-6 civarındadır. Tip 2 diyabetik hastalar arasında, bilinen diyabetlilerin bilinmeyenlere oranının 1/3 dolayında olduğu ve %2,3 oranında da henüz tanı konmamış diyabetik bulunduğu tahmin edilmektedir (21).

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; geleneksel yaşam tarzından batılı yaşam tarzına geçilmesi, gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam, egzersizde azalma, obezitenin yaygınlaşması, beslenmede belirgin değişiklikler hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur; böylelikle diabet, dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday görünmektedir.

**Tablo 2.** Dünya ve Türkiye genelinde diyabet sıklığı

	2000	2010	2030
<b>Dünya</b>	171.000.000	285.000.000	366.000.000
<b>Türkiye</b>	2.920.000	3.679.000	6.422.000

2000 yılında diyabetle ilgili yapılan öngörülerde 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği belirtilmiş; 2002 yılında hastalıktan etkilenen kişi

sayısı 200 milyonu aşmış, **2010 yılında ise 285 milyon kişi**, yani **dünyadaki erişkin nüfusun %6,4'ü** bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir (22, 23, 24).

Yine ülkemiz için rakamlar beklenenin üzerinde bir artışa işaret etmektedir ve 2000 yılında 3 milyon civarında olan hasta sayısı **2010'da 3.679.000'e** ulaşmıştır (22, 24).

#### **2.1.4. Tanı**

Son 15 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarını da içine alacak şekilde değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA), etiyolojik açıdan tip 1 ve tip 2 diyabet sınıflamasını yaparak yeni tanı ve sınıflama kriterlerini önermiştir (25). Hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon daha yapılmıştır. Günümüzde diabetes mellitus tanısı koyabilmek için aşağıda sıralanan kriterlerden herhangi birinin bulunması yeterlidir (26):

1- Rastgele ölçülen plazma glikoz konsantrasyonunun iki farklı günde 200 mg/dl (11.1mmol/L) veya üstünde olması yanında susama, idrar miktarında artış, yorgunlukla birlikte açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik diyabet semptomlarının olması,

2- En az 8 saatlik gece açlığı sonrası ölçülen plazma glikoz konsantrasyonunun iki farklı günde 126 mg/dl (7,0 mmol/L) veya üstünde bulunması,

3- Oral glikoz tolerans testinde anormallik saptanması ve standart glikoz yükleme testi sonucunda 2. saat glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması (1.75 maksimum 75 gram glukoz sulandırılarak 5 dakika içinde hastaya içirilir),

4- HbA1C değerinin % 6,5 ve üzerinde olması.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, açlıkta 126 mg/dl veya üzerinde kan glikoz değerlerinin kronik hiperglisemi durumunda uzun dönemde hedef organ hastalık riskini arttırdığını ortaya koymaktadır.

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonları da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 3'de görülmektedir (2).

**Tablo 3.** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğ er bozukluklarında tanı kriterleri (\*)

	<b>Aşıkâr DM</b>	<b>İzole IFG**</b>	<b>İzole IGT</b>	<b>IFG+IGT</b>	<b>DM Riski Yüksek</b>
<b>APG</b> (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.stPG</b> (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
<b>HbA1C***</b>	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6,4 (39-46 mmol/mol)

(\*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşıkâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(\*\*) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(\*\*\*) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

## **2.1.5. Fizyopatoloji / Etiyoloji**

### **2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) β-hücre yıkımı söz konusudur (2).

Tip 1A DM, pankreatik beta hücrelerini tahrip eden genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin sinerjik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Genetik olarak yatkın bireylerin doğumda beta hücre kitleleri normaldir, ancak aylar-yıllarca süren otoimmün bir destrüksiyondan sonra beta hücrelerini kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin enfeksiyon ya da çevresel uyaranlar ile tetiklendiğine ve beta hücrelerine spesifik bir molekül tarafından sürdürüldüğüne inanılır. Bireylerin çoğunluğunda, tetikleme olayından sonra, ancak klinik olarak diyabet aşıkâr hale gelmeden immünolojik belirteçler ortaya çıkar. Beta hücre kitlesindeki azalma oranları bireyler arasında büyük farklılık gösterir; bazılarında hızla diyabete giderken, diğ erlerinde bu süre daha yavaştır. Beta hücrelerinin büyük kısmı tahrip olmadığı sürece (yaklaşık % 80'i) diyabet ortaya çıkmaz. Bu noktada, rezidüel fonksiyonel beta hücresi halen mevcuttur, ancak glikoz toleransını sağlayacak düzeyde değildir. Glikoz

intoleransından aşikâr diyabet evresine geçişi tetikleyen olay sıklıkla puberte ya da infeksiyonlar sırasında olduğu gibi artan insülin ihtiyacı ile ilişkilidir. Tip 1A DM'nin ilk klinik ortaya çıkışından sonra, orta düzeyde insülin ile (ya da nadiren insülin gereksiniminin olmadığı) glisemik kontrolün sağlandığı bir 'balayı' (remisyon) dönemi yaşanabilir. Bununla birlikte, otoimmün süreç geride kalan beta hücrelerini de tahrip etmeye devam ettiğinden, birey kısa bir süre sonra tamamıyla insüline bağımlı hale gelecektir (1).

Tip 1A DM'ye genetik yatkınlık ile ilgili birçok gen vardır. Tek yumurta ikizlerindeki tip 1A DM konkordansının % 30 ile 70 arasında olması, diyabetin gelişimini belirlemede ilave modifiye edici faktörlerin de yer aldığı göstergesidir. Tip 1A DM için majör yatkınlık geni 6. kromozomda HLA bölgesinde yer alır. HLA kompleksindeki polimorfizm, genetik olarak tip 1A DM gelişme riskinin % 40 ile 50'sinden sorumludur. Bu bölge antijeni T helper hücrelerine sunan ve dolayısıyla immün yanıtı başlatmada yer alan sınıf II MHC moleküllerini kodlayan genleri kapsar. Sınıf II MHC moleküllerinin antijen sunma yeteneği, antijen bağlama bölgelerindeki aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Aminoasit substitüsyonu (yer değişimi), sınıf II molekülleri için farklı antijenlerin bağlanma afinitesini değiştirmek suretiyle immün yanıtın spesifitesini etkileyebilir.

Tip 1A DM'li bireylerin çoğunda HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipi vardır. HLA lokusunun genotiplenmesindeki incelikler, tip 1A DM ile en kuvvetli ilişkiye DQA 1\*0301, DQB 1\*0302 ve DQA 1\*0501, DQB 1\*0201 haplotiplerinin sahip olduğunu göstermiştir. Bu haplotipler normal ABD popülasyonunun %2'sinde olmasına karşılık, tip 1A diyabetik çocukların % 40'ında vardır (1).

Sınıf II MHC ilişkisine ilave olarak en az 17 farklı genetik lokus tip 1A DM'ye yatkınlıkta yer alabilir. Örneğin insülin geninin promotör bölgesindeki polimorfizmler tip 1A DM'ye predizpozisyonu yaklaşık %10 kadar etkilemektedir. Hastalık gelişimine karşı koruma sağlayan genler de vardır. ABD popülasyonunun %20'sinde bulunan DQA 1\*0102, DQB 1\*0602 haplotipleri tip 1A DM'de son derece nadirdir (<%1).

Hastalığı olan bireylerin akrabalarında tip 1A DM gelişme riski on kat artmıştır. Bununla birlikte, predispozan haplotipi olan çoğu bireyde diyabet gelişmez. Ayrıca, tip 1A DM'li olan birçok bireyin birinci derece akrabalarında da bu hastalık yoktur (1).

Otoimmün faktörler açısından baktığımızda, Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur. Diğer adacık hücre tipleri [alfa hücreleri (glukagon üreten), delta hücreleri (somatostatin üreten) veya PP hücreleri (pankreatik polipeptid üreten)] fonksiyonel ve embriyolojik olarak beta hücreleriyle benzer olmalarına ve beta hücreleriyle

birçok aynı proteini eksprese etmelerine rağmen, otoimmün süreçten esrarengiz bir şekilde korunmuşlardır. Patolojik olarak pankreas adacıkları lenfositler ile infiltredir (insülinitis olarak adlandırılan süreç). Bütün beta hücreleri tahrip olduktan sonra enflamatuar süreç durur, adacıklar atrofiye olur ve immünolojik göstergeler kaybolur (1).

Genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci tetikleyen birçok çevresel olay ileri sürülmüştür, ancak bunlardan hiçbiri kesin olarak diyabetle bir bağ göstermez. Çevresel bir faktörün saptanması, tetikleyici olay DM başlamadan seneler önce olmuş olabileceğinden zordur. Aday çevresel faktörler arasında virüsler (en öncelikli coxsackie ve rubella), inek sütü proteinlerine erken maruz kalma ve nitrozüre bileşikleri vardır. Epidemiyolojik çalışmalar inek sütü ve tip 1A DM arasında ilişkiye dikkat çekmişlerdir; inek sütüne maruz kalma ile tip 1A DM'deki otoimmün süreç arasındaki ilişkiyle ilgili araştırmalar devam etmektedir (1).

Tip 1B DM, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz (2). Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hâkim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındırlar.

### **2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır (27).



Tip 2 diyabetin merkezinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda anormallik vardır. Primer defekt ile ilgili tartışmalar bulunmakla birlikte, çalışmaların büyük çoğunluğu insülin direncinin insülin sekresyon kusurundan önce var olduğu görüşünü desteklemektedir. Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar (28, 29, 30) :

- Periferik dokularda insülin direnci
- İnsülin sekresyonunda azalma
- Karaciğerde glikoz üretiminin artması

Periferik dokularda insülin direnci: Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glikoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen hiperinsülinemiye bağlı olabilir (12). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glikoz tutulumu (uptake) azalmıştır. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmektedir. Ancak obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir. Bunlar; yaş, cinsiyet, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimidir (31).

İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreas, kan glikoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glikoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glikoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur. (Dawn fenomeni: büyüme hormonu etkisiyle sabaha karşı şeker yükselmesi görülmesi). Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Karaciğerden glikoz üretiminin artması: Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glikoz üretimidir. Kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir. Hepatik glikoz üretimindeki

artışın diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glikoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (32).

Tip 2 diabetes mellitus çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m<sup>2</sup>. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya  $\beta$ -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur (2). Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

### **2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**

İlk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. Tüm gebeliklerde GDM sıklığı %1-14'tür. Gestasyonel diyabette esas mekanizma human plasental laktojen (HPL), büyüme hormonu, progesteron, kortikotropin relasing hormon (CRH), kortizol, prolaktin (PRL) gibi plasental hormonlar tarafından tetiklenen insülin direncidir. Buna bağlı maternal pankreatik  $\beta$  hücrelerinin artan insülin ihtiyacını maksimum 24-28. haftada karşılayamaması sonucu diyabet ortaya çıkar. Genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Riskli kadınlarda tarama testleri ile GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır (33).

### **2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

DM'nin akut metabolik ve kronik (dejeneratif) komplikasyonları vardır. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, uzun dönemde ise küçük ve büyük damarların tutulumuna bağlı mikrovasküler ve makrovasküler kronik değişikliklerin neden olduğu dejeneratif bozukluklar gelişebilir. Diabetes mellitusun neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlar Tablo-4'te görülmektedir.

**Tablo-4.** Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları (12)

<b>A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:</b> -Diabetik ketoasidoz -Hiperosmolar non-ketotik koma -Laktik asidoz koması -Hipoglisemi koması	-Kardiyovasküler hastalıklar -Serebrovasküler hastalıklar -Periferik damar hastalığı
<b>B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:</b> 1) Makrovasküler komplikasyonlar:	2) Mikrovasküler komplikasyonlar: -Diyabetik nefropati -Diyabetik retinopati -Diyabetik nöropati

**Diyabetin mikroanjiopatik ve makroanjiopatik kronik komplikasyonları (12):**

**Göz:**

- 1.Diabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)
- 2.Katarakt
- 3.Glokom
- 4.Vitreus kanaması
- 5.Rubeozis iritis
- 6.Oküler kas felci

**Böbrek:**

- 1.İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
- 2.Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
- 3.Kronik pyelonefritis
- 4.Kronik böbrek yetersizliği
- 5.Renal papiller nekroz

**Periferik sinir ve MSS:**

- 1.Diabetik inmeler
- 2.Somatik diyabetik nöropati
- 3.Otonom diyabetik nöropatisi

**Kardiyovasküler sistem:**

- 1.Diabetik periferik arter hastalığı
- 2.İskemik kalp hastalıkları
- 3.Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu
- 4.Diabetik kardiyomiyopati

**Deri ve bağ dokusu:**

- 1.Xantoma diabetorum
- 2.Granuloma annulare
- 3.Mikotik enfeksiyonlar
- 4.Necrobiosis lipoidica diabetorum
- 5.Fronkuloz

**Gebelik:**

- 1.Kongenital defekt (bebekte)
- 2.İri bebek gelişimi insidansında artış
- 3.Neonatal ölüm değerlerinde artış
- 4.Neonatal hipoglisemi
- 5.Gebelikte miad gecikmesi

**2.2. Selenyum (Se)****2.2.1. Tarihçe ve kimyasal özellikleri**

Selenyum adı, eski Yunan'da ay tanrıçası 'Selene' den gelmektedir. Selenyum 1817 yılında modern kimyanın kurucularından olarak nitelendirilen İsveçli Jons Jakob Berzelius tarafından ilk kez keşfedilmiştir. Ancak bir asır sonra 1957 yılında Schwartz ve Foltz tarafından tüm memeliler için eser element olduğu anlaşılmıştır (34, 35). (Günde 100 mg'dan daha az miktarda gerekli olan ve dokularda µg/kg düzeylerinde bulunan elementlere eser element denir) (36).

Se, periyodik tablonun IV. grubunda yer alır ve eser elementler arasında en nadir olanlarındandır (37,38).

Yüksek konsantrasyonları toksik olan bu ametalin eser element olarak düşük konsantrasyonları vücut için esansiyeldir. Selenyumun besin zincirine katılması özellikle bitkiler yolu ile olur. Bitkisel kaynaklı besinlerdeki selenyum miktarı değişkenlik gösterirken, memeliler ve kanatlılar için esansiyel olduğundan hayvansal kaynaklı besinlerdeki selenyum miktarı değişkenlik göstermez. Deniz ürünleri, sebze, yumurta, et ve karaciğerin yapısında bolca bulunur. Dünyanın farklı bölgelerinde selenyum değişiklik göstermektedir. Bu durumda dünyanın değişik bölgelerindeki insanlarda özellikle pediatrik yaş grubunda çok değişik selenyum düzeyleri bildirilmiştir (39). Vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinir. Selenyum, insanlarda organizmayı oksidatif

hasarlardan koruyan glutasyon peroksidazların, iodyodoin deiyodinazların, tiyoredoksin reduktazın ve selenoprotein P'nin de dahil olduğu pek çok metabolizmada rol oynamaktadır (40). Normal bir erişkin vücudunda ortalama olarak 13-20 mg selenyum bulunur. Bu değerin %91,7'si organlarda bulunur. Böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, testis, kalp, barsaklar, akciğer ve beyinde en yüksek değerlerde saptanmıştır (41). Selenyumun günlük alınması gereken miktarı 0,87 µg/kg olarak bildirilse de gereken miktarlar yaş ve cinsiyete göre değişmektedir (42).

Selenyum gastrointestinal sistemde en çok duodenumdan emilir. Plazmada düşük dansiteli β –lipoprotein, α-1 α-2 globülinler ile taşınır. Böbrekler en önemli atılım yolunu oluşturur.

Selenyumun biyokimyası tam olarak ifade edilemese de bitkilerde selenometionin, hayvanlarda ise selenosistein formundadır. Dört selenyum atomu kovalent olarak Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimidaki sistein'e bağlıdır, biyolojik etkilerini bu selenoproteinler yoluyla göstermektedir.

Bazı enzimlerin yapısında yer alan selenosistein, aslında sistein amino asidinde bulunan sülfür atomlarından birinin yerine selenyum atomu geçmesiyle ortaya çıkmaktadır. Selenosisteinler, biyolojik pH' da anyonik halde bulunur ve bu sayede elektron alış verişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlarlar (43). Selenoproteinler ise, selenosistein rezidüleri içeren protein yapılarıdır. Selenyum eksikliğinin aslen selenoproteinlerin oluşmasında aksama sonucu klinik bulgulara neden olduğu düşünülmektedir. Molekül başına bir selenyum atomu ihtiva eden ikinci bir enzim de tip 1-iyodotyronin deiyodinaz'dır. Bu selenyum metalloenzimi T4'un T3'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizler. Selenyum ayrıca tiyoredoksin reduktaz enziminin yapısında da bulunur.

Selenoprotein P, plazmadaki selenyumun yaklaşık %60'ını oluşturur ve taşıyıcı protein olarak rol alır. Plazmada bulunması yanında aynı zamanda vasküler endotelial hücreler ile de bağlantı halindedir. Selenoprotein P'nin fonksiyonu tam belirlenememiş olmasına rağmen, peroksinitrat olarak adlandırılan serbest radikaller tarafından zarar görmüş endotelial hücrelerinin antioksidanı olduğu düşünülmektedir (44). Selenyumun antioksidan savuma mekanizmasındaki etkileri, ilk olarak Malmgren ve ark. yaptıkları bir çalışmada aspirin ve besin intoleransı görülen, astımlı hastaların tam kan GSH-Px enzim aktivitelerinin azaldığını göstermeleri ile anlaşılmıştır (45).

Selenyumun bazı kanser tiplerine karşı koruyucu olabileceği, erkek fertilitasını artırdığı, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı ve astımda inflamatuvar mediatörlerin

yapımını baskıladığı gösterilmiştir (44). Selenyum ilk araştırmalarda antikarsinojenik etkileri ile ilgi çekmiştir. İlk olarak 1969 yılında selenyumun kansere karşı olası koruyucu etkisi Shamberger ve ark. tarafından bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek miktarda selenyum alımı olan insanlarda azalmış kanser insidansı olduğu belirtilmiştir (46).

Son yıllarda selenyum eksikliğinin, aterosklerotik hastalıklara neden olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Koroner kalp hastalarında, selenyum düzeyleri düşük olduğu gibi hastalık progresyonu ile de ilişkili bulunmuştur (13).

İnfanlarda da selenyum eksikliği bulguları tanımlanmıştır. Buna göre selenyum, eksikliğinde erken dönemde gelişme geriliği, alopesi ve pseudo albinizm gelişebildiği gibi bu bulgular selenyum tedavisine yanıt vermektedir.

Selenyumun fazla miktarda alınması ya da selenyuma fazla maruz kalınması durumunda da toksik belirtiler ortaya çıkar. Bulantı, kusma, nefesin sarımsak kokması gibi sindirim bozuklukları, bitkinlik, sersemlik, yorgunluk, sinirlilik gibi nörolojik semptomlar ve saç dökülmesi görülebilir. Aşırı durumlarda karaciğer sirozuna, akciğer ödemi ve hatta ölüme yol açabilir.

## **2.3. Çinko (Zn)**

### **2.3.1. Çinko metabolizması ve fonksiyonları**

Çinko organizmada demirden sonra en çok bulunan eser elementtir. Canlılarda çinkonun biyolojik önemi, çok sayıda enzimin yapısına katılması ve işlevlerini düzenlemesine bağlıdır. 1940 yılında karbonik anhidraz enziminin yapısında çinko bulunduğunun gösterilmesinden sonra günümüze kadar en az 200 enzimin çinko içerdiği ve bu elementin eksikliklerinin bu enzimlerin işlevlerinde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (47). 70 kg ağırlığındaki bir insanda bulunan yaklaşık 1,4-2,5 gr çinkonun başlıca eritrositler, prostat, semen, karaciğer, böbrek, hipokampus, retina, kemik ve kas dokusunda dağıldığı bildirilmektedir.

Eritrositlerde çinko miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir (48). Biyolojik sistemlerde sadece 2+ değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz. Yaklaşık 300 den fazla enzimin integral bir komponentidir. Çinko içeren enzimler arasında karbonik anhidrazın yanı sıra, alkalin fosfataz, süperoksit dismutaz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz A ve B, alkol dehidrogenaz, laktik, malik

ve glutamik dehidrojenaz, aldolaz, fosfolipaz, amilaz, proteinaz ve transkripsiyon faktör sayılabilir (48, 49). Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metaloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (50).

Diyetle alınması gereken günlük çinko miktarı yetişkinler için, 10-15 mg; infantlar için, 3-5 mg'dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Çinko-bağlayan bir protein olan metallothionein üretimi çinko tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında çinkoyu bağlar ve aşırı çinko emilimini engeller (51). Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30'u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur (52, 53). Çinkonun emilim hızı, diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir ve bakır, çinko emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, EDTA, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimi artırmaktadır (50). Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki fitik asit, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay gibi diğer bazı metaller de intestinal lümeninden çinko emilimini azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz, D penisilamin ise çinko emilimini artırmaktadır (54). Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60-70),  $\alpha_2$ -makroglobülin (%30-40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest amino asitlerle taşınmaktadır (50). Barsaklardan emilen çinko, transferine bağlı olarak karaciğere taşınır. Çinkonun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Kemikler ve sinir sistemi tarafından çinko alımı göreceli olarak yavaştır. Kemiklerdeki çinko, metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez. Tüm bu dokulardaki çinko; farklı değişim oranlarında kompartmanların bulunduğu bir 'yumuşak doku çinko-havuzu' oluşturur.

Erişkin organizmasında total 1,4-2,5 gr arasında çinko bulunmaktadır. Kemik ve dişlerde çinko konsantrasyonu yüksektir. Çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur (55, 56). Normal insan kanındaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Plazmada çinkonun %30-40'ı  $\alpha_2$ -makroglobüline sıkıca bağlı, geri kalanıda albümine gevşek bağlıdır. Eritrositlerde çinko başlıca karbonik anhidraz ve diğer bazı enzimlerin yapısında bulunur. Serumda çinko konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır(50, 55, 57).

Çinko vücuttan büyük oranda feçesle atılır. Fekal çinkonun çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan çinko oluşturur. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür

(0,3-0,6 µg/gün) (56, 58). Terle çinko atılımı idrarla atılıma benzemektedir. Semenle çinko atılımı ejakülat başına 0,4-0.6mg'dır (55).

### 2.3.2. Çinko eksikliği

Nütrisyonel çinko eksikliği dünyada oldukça yaygındır. İlk kez 1961 yılında Mısır ve İran'da yaşayan erkeklerde bildirilmiştir. Daha sonra Türkiye, Fas, Yugoslavya, Portekiz ve diğer gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği rapor edilmiştir(50).

En önemli klinik bulguları, büyüme ve gelişme geriliği, iskelet matürasyonunda gerilik, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Yaşlılık, gebelik, laktasyon, alkolizm durumlarında da çinkonun diyetsel eksikliği görülmektedir (50, 59, 60). Çinko eksikliği ilerleyince klinik bulguların spektrumu da değişmektedir. Deneysel olarak hafif çinko eksikliği oluşturulduğunda, kilo kaybı, oligospermi, hiperammonemi gözlenmektedir. Çinko eksikliği olan çocuklarda ve adolesanlarda dermatit, tat ve koku duyularında bozukluk, iştah azalması, yara iyileşmesinde gecikme, mental letarji, bozulmuş immün cevap, karanlığa adaptasyonda zorluk ve erkeklerde hipogonadizm görülmüştür. Çinko eksikliği ilerleyince büllöz püstüler dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve tedavi edilmediği zaman ölüm görülür (50,59). Diyetle alımın yetersiz olması dışında da çinko eksikliği söz konusu olabilir. Hepatik sirozda (viral veya alkolik gibi nedenlerle) idrarla çinko atılımı artmıştır ve serum ve karaciğer çinko konsantrasyonu düşüktür. Alkoliklerde, siroz olmadan da serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve idrarla çinko atılımının arttığı bildirilmiştir. Ülser, ülseratif kolit, crohn hastalığı, şupru, gluten-sensitif enteropati, intestinal bypass, rejyonel enterit gibi gastrointestinal bozukluklarda da çinko eksikliği bildirilmiştir (50, 59, 60,61).

İatrojenik olarak da çinko eksikliği görülebilmektedir. Kortikosteroidler, penisilamin ve sentetik diyet terapileri gibi anabolik ve metal şelasyonu yapan ilaçların alınmasında iatrojenik çinko eksikliği görülmektedir (50). Uzun süreli sentetik oral diyetler ve total parenteral sıvı alanlarda çinko ve diğer elementlerin eksikliği bildirilmiştir. Çünkü bu diyetlerde eser elementler yeterli oranda bulunmamaktadır (50). Neoplastik ve inflamatuvar (artrit, lupus eritematozus) hastalıklarda çinko eksikliği bildirilmiştir. Bu hastalarda çinko eksikliğinin muhtemel nedeni anoreksi, açlık, katabolize olan dokularda interlökin-I (IL-I) tarafından mobilize edilen çinkonun idrarla atılımının artması olabilir. IL-I bir polipeptid sitokindir ve granüositler tarafından salgınır. Akut faz reaksiyonu sırasında çinkonun karaciğer tarafından sekestrasyonu ve idrarla atılımının artmasıyla sonuçlanan, vücutta yeniden



dağılımına aracılık yapar. Kronik enfeksiyon ve yaralanmaları takiben IL-1'in uzun süreli etkisi sonucu idrarla çinko atılımının artması sonucu vücutta çinko kaybı artar (50, 59,60).

Fetus ve ilgili dokular tarafından çinkonun yüksek oranda alınmasının artması sonucu gebelik döneminde anne adayında çinko eksikliği gelişebilir. Normal fetal gelişme için çinko gereklidir. Oral kontraseptiflerin kullanılması sonucu plazma çinko düzeyi azalırken eritrositlerdeki çinko düzeyi artmaktadır (50).

Çinko metabolizmasının en iyi tanımlanan genetik bozukluğu, akrodermatitis enteropatikadır. Bu hastalarda büyüme geriliği, hipogonadizm, dermatolojik ve oftalmik lezyonlar, gastrointestinal bozukluklar görülmektedir. Hastalarda plazma çinko düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (50). Çinko eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi hastalarında da görülmektedir. Bu hastalarda eritrosit çinko düzeyleri düşük olduğu için karbonik anhidraz aktiviteleri de düşüktür ve çinko tedavisinin yararları görülmüştür (50).

#### **2.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)**

Doğal bir antioksidan olan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), birçok dokuda bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonuna karşı E vitamini ile birlikte, vücut savunmasının önemli bir kısmını oluşturur (62). GSH-Px enzimi, selenyum bağlı ve selenyum bağlı olmayan olarak iki grupta incelenebilir. Selenyum bağlı grupta hidrojen peroksiti ve diğer organik peroksitleri indirgeyen beş üye vardır, selenyum bağımsız GSH-Px ise sadece organik hidroperoksitleri redükler.

Selenyum bağımlı üyelerden;

GSH-Px 1 (hücresele GSH-Px) : Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Sitozolda bulunur, tetramerik yapıdadır. Dört protein alt birimi içeren GSH-Px yapısındaki alt birimlerin her birinin aktif kısmında selenyum bulunur. Katalitik etki sırasında peroksit ile tepkimeye giren selenol (protein-Se), selenik aside (protein-SeOH) dönüşür. Glutasyon daha sonra yapıya bağlanır. Bütün hücrelerde eksprese edilir. Eritrosit, böbrek ve karaciğerde yüksek miktarda bulunur.

GSH-Px 2 (fosfolipit GSH-Px) : Monomerik yapıdadır, sitozolda, mitokondri ve hücre zarında bulunur. Esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (63).

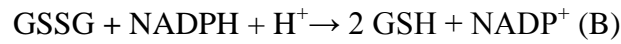
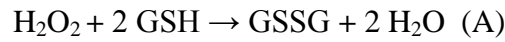
GSH-Px 3 (plazma GSH-Px) : Plazmanın lipit kısmından izole edilmiş bir glikoproteindir. Akciğer, plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunur.

GSH-Px 4 (gastrointestinal GSH-Px) : İnsanlarda karaciğer ve gastrointestinal kanalda eksprese edilir; böbrek, kalp, akciğer, plasenta ve uterusunda bulunmaz.

Selenyum bağımsız üye ise;

GSH-Px 5 (epididimal GSH-Px) : Sekretuar bir enzim olan GSH-Px 5 ise selenyum bağlı değildir sadece sistein bulunur ve yalnız epididimiste eksprese edilir (64, 65, 66).

Glutasyon redoks döngüsü, hücre içi hidroperoksitlerin indirgenmesinde merkezi rol oynamaktadır. GPx, dört atom selenyum bağladığından dolayı seleno-sistein bileşiği sınıfına girer ve katalitik aktivitesini bu özelliği sağlar. Ko-substrat olarak glutatyon gereksinim duyar. GPx glutatyonu okside ederek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yu H<sub>2</sub>O'ya indirgemektedir (A). Glutasyonun okside formunun (GSSG) tekrar GSH'ya indirgenmesi ise glutasyon redüktaz (GR) tarafından sağlanır (B). GPx maksimum etkinlik için selenyum, katalaz ve demir gibi geçiş metallere ihtiyacı duyar (67).



Subsellüler organel bulundurmayan eritrositlerde GSH-Px sitozolde bulunur. Eritrositleri, hemolize karşı korur. Yükseltgenmiş glutatyonun, indirgenmiş glutatyon dönüşümü için gerekli olan NADPH eritrositler içindeki pentoz fosfat yolu tarafından sağlanır.

Glutasyon ( $\gamma$ -glutamil sisteinil glisin, GSH); serbest sülfidril gruplu tripeptiddir. Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, membran lipitlerinin ve hemoglobinin peroksidlerle oksidasyonuna karşı koyulur. Bu reaksiyon hemoglobinin methemoglobine oksidasyon oranını azaltarak eritrositin ömrünü uzatır (68, 69).

## 2.5. Süperoksit Dismutaz (SOD)

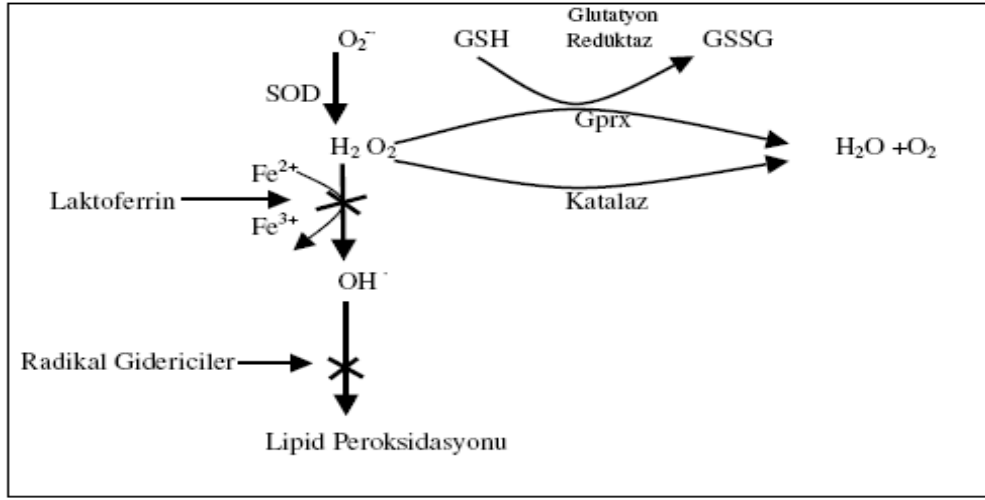
SOD 1938 yılında Mann ve Keilin tarafından mavi-yeşil bakır içeren protein olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1968 yılında McCord ve Fridovich SOD'u süperoksit radikalini katalitik olarak uzaklaştıran eritrosit proteini olarak tanımlamışlardır.

SOD insanlarda, sitozolde bulunan çinko ve bakır iyonu içeren formu, mangan iyonu içeren mitokondriyal formu ve plazma, lenf ve sinovyal sıvılarda bulunan ekstrasellüler SOD olmak üzere 3 formda bulunur (18, 70). Genel olarak hücrede bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dur, Cu-Zn SOD 21. kromozomda, Mn SOD ise 6. kromozomda lokalizedir. Bitki ve bakterilerde aerobik organizmalarda bulunan sitozolik ve mitokondriyal

SOD türlerinin yanı sıra değişik SOD türleri (bazı bakterilerde saptanmış olan Fe-SOD, Ni-SOD gibi) bulunmaktadır. Lizozom, çekirdek, iç ve dış mitokondrial membran aralığı ve peroksizomlar Cu/Zn-SOD içermektedirler.

Bu enzim; süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hidrojen peroksit daha sonra glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimi aracılığı ile etkisiz hale getirilmektedir (71).

**Şekil-1.** SOD'un rol aldığı reaksiyonlar



Süperoksit anyonu serbest radikallerin meydana getirdiği oksidasyon olaylarında, önemli bir tetikleyici olduğundan SOD oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını oluşturmaktadır.

SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku  $pO_2$  artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit düzeyi düşük tutulur. SOD'un hücre dışı aktivitesi çok düşüktür (72).

SOD fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde etkisiz hale getirilmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD, granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Süperoksit metal iyonlarını indirgeyerek bağlı oldukları proteinlerden salınımına neden olur, kofaktörlerin oksidasyon düzeylerini bozar, metal iyonlarının katıldığı hidroksil radikali yapım tepkimelerini hızlandırır.

Süperoksit, hücre zarlarının hidrofobik ortamlarında daha uzun ömürlü ve çözünürlüğü daha fazladır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidroperoksit radikalini ( $\text{HOO}^\cdot$ ) oluşturur. Bu radikal de çok reaktif olup hücre zarlarında lipit peroksidasyonunu başlatabilir ve tokoferol gibi antioksidanları oksitleyebilir (73, 74, 75).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

Bu çalışmada kullanılan materyaller; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji polikliniğine başvuran Diabetes Mellitus tanılı hastalar (kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere), bu hastaların diyabet olmayan yakın akrabaları ve tamamen sağlıklı, hiçbir hastalığı olmayan kişilerden alınan serum ve tam kandan oluşmaktadır. Hb A1c değerleri 6,5'dan küçük olanları, kontrollü; 6,5'dan büyük olanları kontrolsüz diyabetli hasta diye sınıflayarak çalışmamızı sürdürdük.

Olgulardan venöz staza yol açmadan EDTA içeren antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinin, hematolojik testleri yapıldıktan sonra santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen eritrosit pelletlerinden; eritrosit SOD, GSH-Px enzimlerinin aktivite ölçümü için hemolizat hazırlandı. Plazmaları ayrılan kan örnekleri 2 ml soğuk (+4 °C) serum fizyolojik ile alt üst edilerek karıştırıldıktan sonra 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant atıldıktan sonra aynı işlem atılan süpernatant berrak oluncaya kadar 3-4 kez tekrarlandı. Elde edilen eritrosit pelletinden 50 µl alınıp üzerine 2 ml saf su ilave edilerek hemolizatlar hazırlandı ve hemolizatlar deney süresine kadar -80 buzdolabında muhafaza edildi. Alınan serumlar da başka hiçbir işlem uygulanmadan çalışma zamanına kadar -80 buzlukta bekletildi.

#### 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar

Derin Dondurucu (örnek saklamak için)	(BOSCH)
PH metre (tamponların pH'ını ayarlamak için)	(HANNA)
Terazi (kimyasalları tartmak için)	OHAUS (PA214C)
UV Spektrofotometre (fotometrik ölçümler için)	(SHIMADZU UV 180)
Benmari	(MEMMERT)
Otomatik pipetler	(Eppendorf, Isolab)
Buz Makinesi	(Scotsman AF 10)
Distile su cihazı	(MİLLİPURE)
Manyetik Karıştırıcı (kimyasal hazırlamak için)	(IKA)
AAS (eser element tayini için)	(PERKİN ELMER ANALYST 800)

### 3.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Xantine Oksidaz	X-1875, 25 UN Sigma
Xantine	X-0626, 5 gr, Sigma
INT Chloride	080K53071, 250 mg, Sigma
CAPS	C 6070, 250 gr, Sigma
Glutatyon	0 23K7470, 500 mg Sigma
Glutatyon Redüktaz	G 3664, 500 Ü Sigma
B-NADPH	N1630, 100 mg Merck
Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	% 30 500 ml Sigma Etanol (mutlak): Sigma Aldrich
Sodyum Hidroksit (NaOH)	UN 1823 1 kg Merck
Sodyum Klorür (NaCl)	1 kg UN 1823 Merck
Dihidrojen Sodyum Fosfat (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	1 kg Merck
P- İodonitrotetrazolium Violet (INT)	I 8377, 500 mg Sigma
EDTA	E 1644, 250 gr Sigma Aldrich
t-Butyl Hydroperoxide	B-2633, 500 ml Sigma Aldrich
Disodyum Fosfat (Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Merck
Sodyum Karbonat (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Merck
Tris baz	Sigma
Tris hidroklorit (Tris HCl)	Sigma

### 3.4. Diğer aletler ve cam malzemeler

Cam malzemeler	Deney tüpleri, balon jojeler, beherler, v.d.
Distile su cihazı	Elix 10 milipor, Fransa
Elektronik tartı	Shidmadzu AY120, Japonya
Elektronik tartı	Metler Toledo PB1501, İsviçre
Etüv	EN 400 NÜVE, Almanya
Homojenizatör	ART Micra D-8, Almanya
Manyetik karıştırıcı	RCT-B İKA, Almanya
Otomatik pipetler	Eppendorf, Research, Almanya

pH-metre	Inolab pH level 1 WTW, Almanya
Soğutmalı santrifüj	Eppendorf Centrifuge 5810 R, Almanya
Spektrofotometre	Shimadzu UV-1601, Japonya
Spektrofotometre	Shimadzu UV- 1201V, Japonya
Su banyosu	BM 302 NÜVE, Türkiye
Vorteks	Velp Scientifica, İtalya

### **3.5. Analiz Yöntemleri**

#### **3.5.1. Hematolojik analizler**

Hematolojik analizler coulter counter cihazıyla yapılmış; Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), Eritrosit (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ölçüm sonuçları alınmıştır. HbA1c değeri BIORAD markalı cihazda HPLC yöntemiyle çalışılmış, sonuç % olarak verilmiştir.

#### **3.5.2. Serumda Selenyum (Se) tayini**

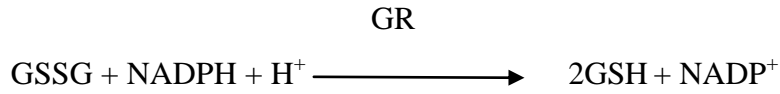
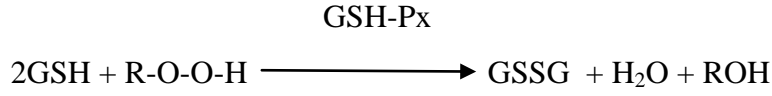
Serum selenyum düzeyleri matriks değiştirici (palladyum ve magnezyum nitrat) kullanılarak, karbon grafit küvette, Zeeman etkili Perkin Elmer Analyst 800 model cihazda ölçüldü. Standart ölçümü için (Custom-grade std, inorganic venture inc) 1 g/l'lik selenyum stok standardı kullanıldı. Örnek ve standartlar otomatik örnekleyiciye konmadan önce 1/3 oranında % 0,05'lik triton x-100 ile dilüe edildi. Örnekler 20 µl ve matrix değiştirici 10 µl pipetlenerek çalışma gerçekleştirildi. Sonuçlar µg/L olarak hesaplandı.

#### **3.5.3. Serumda Çinko (Zn) tayini**

Zn düzey tayini, serum örnekleri % 5'lik gliserol ile 1/4 dilüsyon gerçekleştirildikten sonra Perkin Elmer Analyst 800 model atomik absorpsiyon spektrometre cihazında, alev spektrofotometre yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar µg/dl olarak hesaplandı.

#### **3.5.4. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivite Tayini**

GSH-Px, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) varlığında indirgenmiş glutatyonu (GSH) okside glutatyon (GSSG) oksitler. Oksitlenen GSSG'nin t-butil hidroperoksitin bulunduğu ortamda glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar GSH'a dönüştürülmesi esnasında ortamda bulunan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılır. Kullanılan bu NADPH miktarı absorbansdaki azalış şeklinde 340 nm dalga boyunda izlenir (76).



#### **Ayıracılar:**

##### **1. 1 M Tris Tamponu (pH: 8,0)**

Tris asit 8,84 g

Tris baz 5,30 g

EDTA 0,1861 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### **2. 0,1 M GSH**

Redükte Glutatyon 1,537 gr

Saf su ile 50 ml'ye tamamlanır.

(Gerekli miktarda günlük olarak hazırlanır.)

##### **3. 10 U/ml Glutatyon Redüktaz**

Kullanılan glutatyon redüktazın U/ml'si üzerinden hesaplanır.

20 µl enzim 5 ml saf su ile karıştırılır.

##### **4. 7 mM t-butil hidroperoksit**

%70'lik t-butil hidroperoksit 1:1000 saf su ile sulandırılır.

10 µl t-butil hidroperoksit 2 ml saf su ile karıştırılır.

##### **5. 2 mM NADPH**

NADPH 0,04165 gr

Saf su ile 25 ml'ye tamamlanır.

(Gerekli miktar günlük olarak hazırlanır.)



Ayraçlar 1ml'lik küvetlere Tablo 5'te belirtilen oranlarda ilave edilir.

**Tablo-5.** GSH-Px aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	<b>Kör (µl)</b>	<b>Örnek(µl)</b>
1 M Tris Tamponu	100	100
0,1 M GSH	20	20
10 Ü/ml Glutasyon Redüktaz	100	100
2 mM NADPH	100	100
Hemolizat	-	10
Saf su	670	660
37 °C'de 10 dakika inkübasyon		
t-Bütil hidroperoksit	10	10

### **Hesaplama:**

1 cm ışık yollu kuvartz küvetlerde, 37 °C'de, 340 nm dalga boyunda oluşan tepkimenin absorbands değışikliği farklı zaman aralıklarında izlenir.

$\Delta OD = \text{Optik Dansite Değişimi}$

6,22 = 1 mM NADPH'nin 1 cm'lik ışık yolunda verdiği OD değeri

$V_{\text{Toplam}} = \text{Toplam hacim}$

$V_{\text{Örnek}} = \text{Örnek hacmi}$

### **3.5.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini**

Süperoksit dismutaz, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin ( $O_2^{\bullet-}$ ) hidrojen peroksit ve moleküller oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz (XO) kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid (p-iyodonitrotetrazolium viyole: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak 2 numaralı formazan reaksiyonunu inhibe eder. Sonuçta oluşan kırmızı rengin OD'si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır. Bu aradaki farkın belirlenmesiyle SOD aktivitesi ölçülür.

## Ayır a lar

### 1. CAPS 3-(sikloheksilamino)-1-propan sülfonik asit tamponu pH 10,2

50.00 mM CAPS 11,065 gr

0.94 mM EDTA 0,3499gr

DoymuŐ NaOH 111 l

Saf su ile 1 L'ye tamamlanır.

### 2. Substrat karışımı

0.05 mM Ksantin 0,00076 gr

0.025 mM INT 0,001265 gr

CAPS Tamponuyla 100 ml'ye tamamlanır.

### 3. 80  /L Ksantin oksidaz

50   Ksantin oksidaz 3.04  l

Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır. (Günlük hazırlanır)

### 4. 0.01 M Fosfat tamponu pH 7,0

A.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,3698 gr/L

B.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  3,58 gr/L

400 ml A  zeltisi, 600 ml B  zeltisi olacak Şekilde karıştırılır.

### 5. Standart (S6): 5,6  /ml SOD içeren Ransod kitinin standardıdır.

## Standart Eğrinin  izimi

Lyofilize olarak hazırlanmıŐ SOD standardı 10 ml bidistile su ile sulandırılır. Standart eğri çiziminde kullanılacak olan diğer SOD deriŐimleri fosfat tamponuyla aŐađıdaki tabloda verildiği Şekilde hazırlanır. 2–8  C'de saklandığında 2 hafta süreyle dayanıklıdır.

**Tablo-6.** SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Kullanılacak Standartlar	Standart Solüsyonun Hacmi	0.01 M Fosfat Tamponunun Hacmi	SOD Derişimi (Ü/ml)
S5	6 ml S6	5 ml	2.8
S4	5 ml S5	5 ml	1.4
S3	5 ml S4	5 ml	0.7
S2	3 ml S3	6 ml	0.23

S1: Kör (fosfat tamponu)

### Yöntem

Süperoksit dismutaz aktivite tayini için, tam kanın 3-4 kez serum fizyolojikle yıkanmasıyla hazırlanan pelet kısmı %30 ile %70 arasında % inhibisyon aralığı olacak şekilde distile suyla 1/4 oranında sulandırılır ve aktivite tayini yapılır.

**Tablo -7.** SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Standart (µl)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır		
Ksantin oksidaz	125	125

Tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra çalışma körünün ve standardın 37°C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbanları ( $A_1$ ) okunur. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbanları ( $A_2$ ) tekrar okunur.

## Hesaplama:

Çalışma körü SOD içermediği için inhibisyona uğramamış reaksiyon olarak kabul edilir ve değeri %100 olarak alınır. Tüm standartlar için % inhibisyon değeri bunlara ait çalışma körüyle oranlanarak 100'den çıkarılması sonucu hesaplanır.

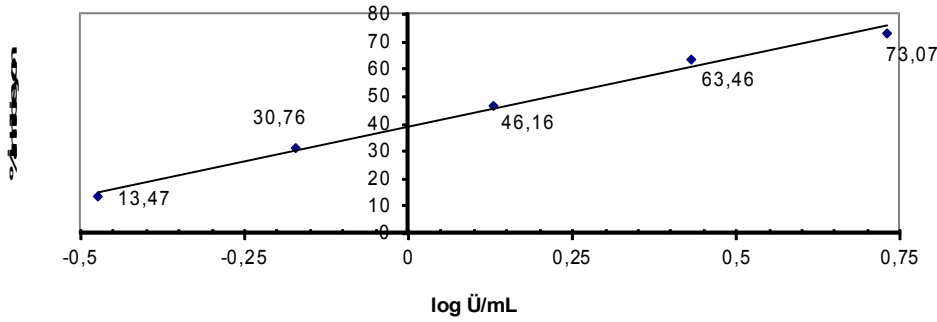
$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak standart} \times 100}{A \text{ çalışma körü}}$$

A çalışma körü

Hesaplama yapıldıktan sonra x yatay eksenine SOD derişimlerinin (Ü/ml) logaritmik dönüşüm değerleri, Y (dikey) eksenine standartlara ait % inhisyon değeri yazdırılarak standart eğri elde edilir. SOD standart eğrisi verilmiştir (Şekil 14).

Şekil-2. Süperoksit dismutaz standart eğrisi



## Örnek Çalışması:

Tablo-8. Hemolizatta SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Numune (µl)
Hemolizat	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır		
Ksantin oksidaz	125	125

Tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra 37°C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbans ( $A_1$ ) okunur. 3 dakika sonra absorbans ( $A_2$ ) tekrar okunur.

### **Hesaplama:**

$$\Delta A/\text{dak örnek} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon örnek} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak örnek} \times 100}{A \text{ çalışma körü}}$$

Örneğe ait hesaplanan yüzde inhibisyon değerine karşılık gelen SOD değeri standart eğri kullanarak bulunur. Ü/ml biriminden ölçülür.

Yaptığımız çalışmada örneklerin hemoglobin konsantrasyonları, Drabkin metodu kullanılarak ölçüldü (77). Eritrosit GSH-Px ve SOD aktiviteleri U/gram hemoglobin şeklinde ifade edildi.

### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS (Versiyon 15) Windows programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanarak bulundu. P değerimiz <0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve örnek sayısının 30'dan büyük olması nedeniyle ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerlerinin belirlenmesinde parametrik testlerden Student-t testi, korelasyon analizleri için ise Spirman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji polikliniğine başvuran Diabetes Mellitus tanılı hastalar [kontrollü (grup 3) ve kontrolsüz (grup 4)] olmak üzere, bu hastaların diyabet olmayan yakın akrabaları (grup 2) ve tamamen sağlıklı (grup 1) kişilerden alınan kan örneklerinde SOD, GSH-Px, Zn ve Se çalışıldı. Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı ile açlık glukozu ve HbA1c'leri belirlenerek Tablo 9'da gösterildi.

**Tablo 9.** Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı ile açlık glukozu ve HbA1c ortalamaları

	Kontrol Grubu (grup 1)			DM Yakını ( grup 2)			Kontrollü DM (grup 3)			Kontrolsüz DM (grup 4)		
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam
Olgu Sayısı	9	30	39	14	13	27	24	7	31	24	12	36
Yaş (yıl)	Mean±SD 38,02 ± 8,54 (25 – 57)			Mean±SD 30,37 ± 5,79 (21 – 45)			Mean±SD 49,48 ± 8,61 (26 – 66)			Mean±SD 50,22 ± 10,68 (23 – 66)		
Glukoz(mg/dl)	90,43±9,69 (70-119)			95,40±8,97 (83-126)			111,43±16,86 (85-158)			203,33±69,59 (101-365)		
HbA1c (%)	5,53±0,35 (5,10-6,10)			5,43±0,19 (5,10-6,00)			6,15±0,35 (5,30-6,90)			10,04±2,39 (7,10-16,30)		

İncelenen 133 olgunun 39 tanesi sağlıklı kontrol grubunu, 27 tanesi DM'lu hastaların diyabet olmayan yakınlarını, 31 tanesi kontrollü DM'lu kişileri ve 36 tanesi de kontrolsüz DM'lu kişileri oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması kontrol grubunda 38,02 ± 8,54, DM yakınlarında 30,37 ± 5,79, iyi kontrollü DM'lularda 49,48 ± 8,61 ve kötü kontrollü DM'lu kişilerde 50,22 ± 10,68 idi.

Glikoz değerleri sağlıklı grupta 70 ile 119 arasında, ortalama 90,43±9,69 mg/dl, DM yakınlarında 83-126 arasında ortalama 95,40 ± 8,97 mg/dl, kontrollü DM'de 85-158 arasında ortalama 111,43±69,59 mg/dl kontrolsüz DM'de 101 ile 365 arasında ortalama 203,33 ± 69,59 mg/dl saptandı.

HbA1c değerleri sağlıklı grupta 5,10 ile 6,10 arasında ortalama %5,53 ±0,35, DM yakınlarında 5,10 ile 6,00 arasında ortalama %5,43±0,19, kontrollü DM'de 5,30 ile 6,90 arasında ortalama %6,15±0,35, kontrolsüz DM'de 7,10 ile 16,30 arasında ortalama 10,04

$\pm 2,39$  saptandı. Özellikle kontrollü DM ile kontrolsüz DM arasında glikoz ve HbA1c değerleri arasında belirgin fark vardı.

Glikoz değeri ve HbA1c değeri yükseldikçe hastaların klinik bulguları da kötüleşmekte ve diyabetik organopatiler görülmektedir. Diabetes mellitusun patogenezinde rol oynadığını düşündüğümüz antioksidan enzim aktiviteleri de belirgin azalmaktadır.

Tüm grupların çalışmamız sonucu çıkan antioksidan enzim aktiviteleri ve eser element değerleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10.** Grupların SOD, GSH-Px, Zn ve Se Sonuçları

Testler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
<b>SOD (U/grHb)</b>	3047,62 $\pm$ 1273 (969,93-6432)	3201,47 $\pm$ 1512,21 (1222,25-7701,68)	2678,55 $\pm$ 1150,60 (983,40-5785,56)	2096,57 $\pm$ 1300,57 (577,60-5627,49)
<b>GSH-Px (U/grHb)</b>	1240,82 $\pm$ 257,41 (763,44 – 1905,09)	1107,14 $\pm$ 271,18 (663,12-1723,25)	1471,01 $\pm$ 165,32 (1128,87- 1862,65)	1077,43 $\pm$ 221,37 (665,45-1549,79)
<b>Zn (<math>\mu</math>g/dl)</b>	84,61 $\pm$ 13,87 (53,95 – 108,80)	104,10 $\pm$ 13,74 (71,14-135,00)	102,07 $\pm$ 26,61 (51,51-156,20)	105,34 $\pm$ 14,52 (67,51-130,70)
<b>Se (<math>\mu</math>g/L)</b>	58,17 $\pm$ 14,16 (15,23 – 85,70)	60,00 $\pm$ 19,32 (33,45-127,62)	57,14 $\pm$ 13,36 (28,09-35,17)	86,54 $\pm$ 13,57 (61,18-116,52)

Grup I: Sağlıklı Kontrol

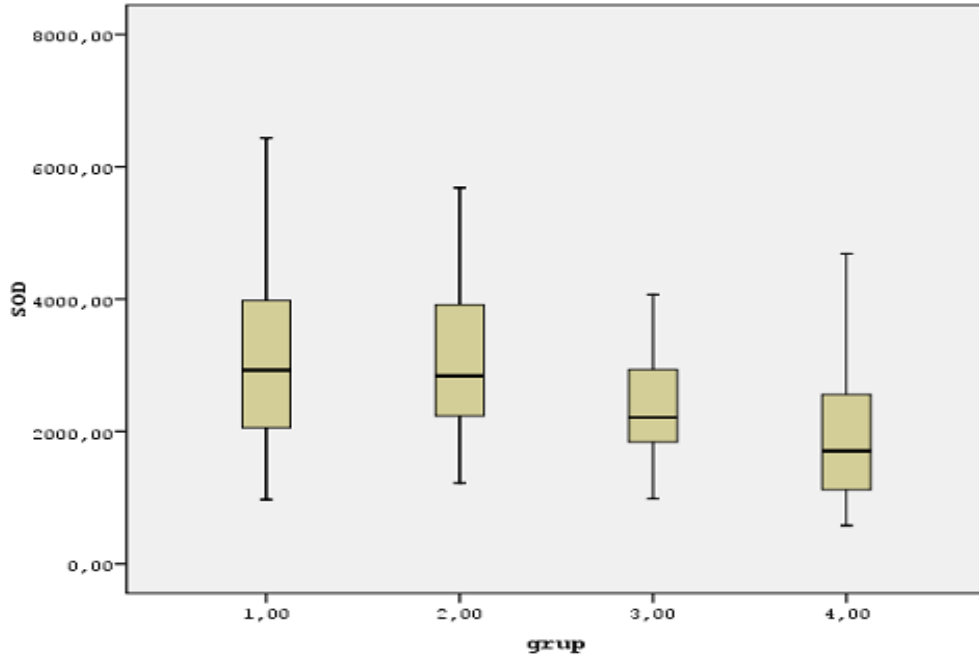
Grup II: DM Yakını

Grup III: Kontrollü DM

Grup IV: Kontrolsüz DM

Yaptığımız çalışmada, SOD enzim aktivitesi, IV. grupta diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Diğer grupların kendi arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

**Şekil 3.** 1’den 4’e kadar grupların SOD aktiviteleri



**Tablo 11.** SOD – Gruplar arası P değeri anlamlılığı

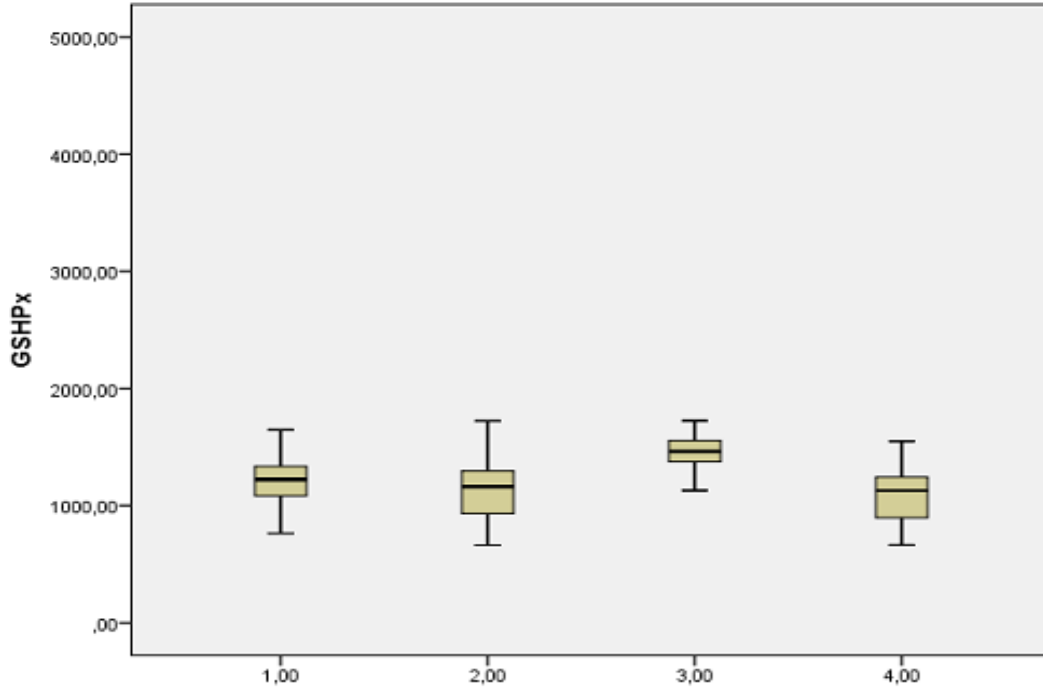
	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV
GRUP I		0,657	0,223	0,002*
GRUP II			0,149	0,002*
GRUP III				0,050*

\* : anlamlı farkın olduğu gruplar



Yaptığımız çalışmada, GSH-Px enzim aktivitesi, grup I'de II ve IV. gruptan yüksek, grup III'ten düşük tespit edilmiştir. Grup III'te ise tüm gruplardan yüksektir.

**Şekil 4.** 1'den 4'e kadar Grupların GSH-Px aktiviteleri

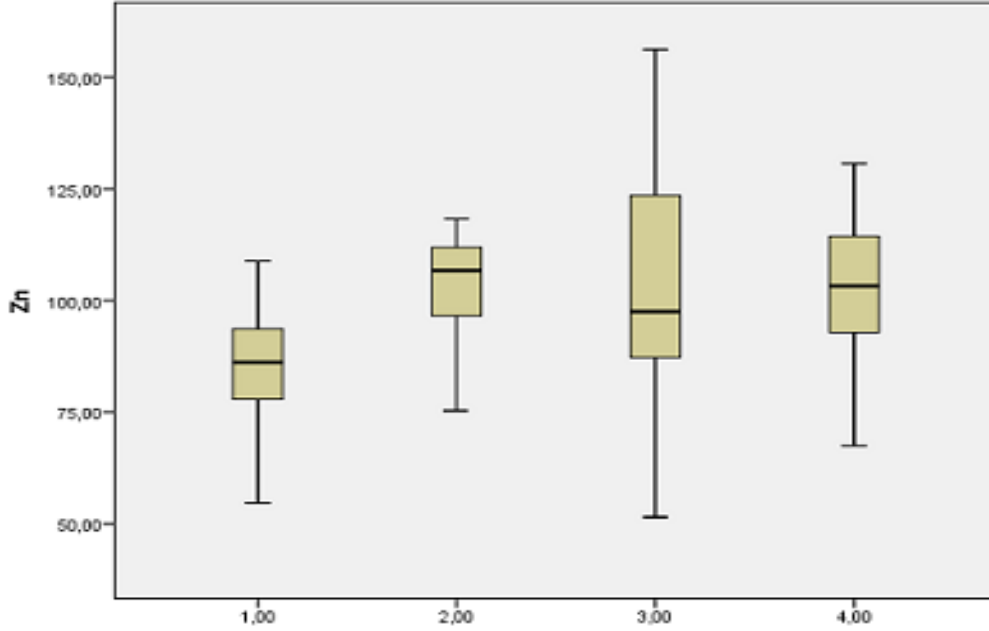


**Tablo 12.** GSH- Px – Gruplar arası P değeri anlamlılığı

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>GRUP III</b>	<b>GRUP IV</b>
<b>GRUP I</b>		0,049*	0,000*	0,010*
<b>GRUP II</b>			0,000*	0,817
<b>GRUP III</b>				0,000*

Bizim çalışmamızda Zn seviyesi, I. grupta tüm gruplardan düşük bulunmuştur.

**Şekil 5.** 1’den 4’e kadar Grupların Zn seviyeleri

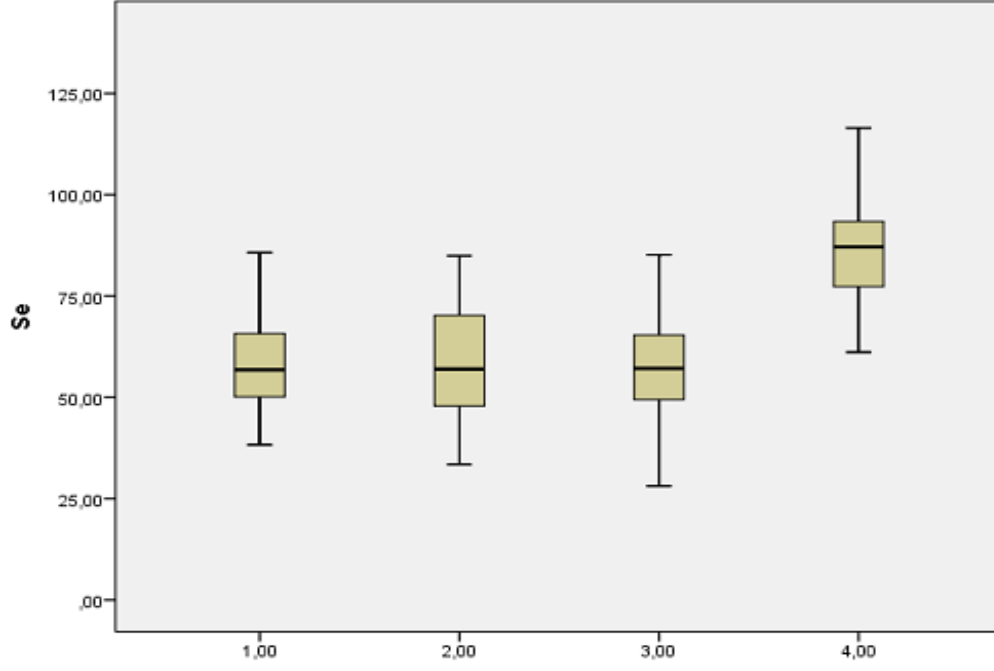


**Tablo 13.** Zn – Gruplar arası P değeri anlamlılığı

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>GRUP III</b>	<b>GRUP IV</b>
<b>GRUP I</b>		0,000*	0,001*	0,000*
<b>GRUP II</b>			0,722	0,921
<b>GRUP III</b>				0,744

Çalışmamızda Se düzeyi, kontrolsüz DM'li hastalarda yüksek olup; diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

**Şekil 6.** 1'den 4'e kadar Grupların Se Seviyeleri



**Tablo 14.** Se – Gruplar arası P değeri anlamlılığı

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>GRUP III</b>	<b>GRUP IV</b>
<b>GRUP I</b>		0,657	0,757	0,000*
<b>GRUP II</b>			0,509	0,000*
<b>GRUP III</b>				0,000*

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DM ciddi morbidite ve mortalite riski yanında, bireyin yaşam kalitesini düşüren seyri ve komplikasyonlarıyla dünyada önemli bir halk sağlığı problemi olan yaygın bir hastalıktır. Dünyada sağlık harcamalarında ciddi ekonomik maliyetler doğurmaktadır. Günümüzde 200 milyonun üzerinde insanı etkilediği tahmin edilen diyabetin patogenezinde birçok faktör yer almaktadır. Bunların başında reaktif oksijen ürünleri gelmektedir. Serbest radikal oluşumunun insülin etkisini ve total vücut glikoz düzeyini bozduğu bilinmektedir (78).

Diabetes mellitus hastalığının erken ve geç dönem komplikasyonlarının (mikroanjyopati, nöropati gibi) patogenezinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Protein glikasyonu ve glikoz oto-oksidasyonu, lipid peroksidasyonuna neden olabilen serbest radikalleri oluşturmaktadır. Oksidatif stresin diğer potansiyel mekanizmaları arasında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği bulunmaktadır (79). Diabetes mellitusda oksijen stresine karşı antioksidan koruyucu mekanizmada dengenin bozulduğu ve hücre hasarının arttığı bilinmektedir. Diabetes mellituslu hastaların diabetik olmayan popülasyona göre daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (80). Serbest radikal ve antioksidan seviyeleri arasındaki denge korunamadığı takdirde hücre bütünlüğü bozulabilmektedir (81).

Biz de çalışmamızda diyabetli hastalarda antioksidan enzimlerden SOD, GSH-Px ve bunların yapısında bulunan ya da aktivitelerine yardımcı olan, aynı zamanda direk antioksidan özellik taşıyan eser elementlerden Zn ve Se araştırdık.

Yaptığımız çalışmada, SOD enzim aktivitesi, IV. grupta diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Literatürde yer alan çalışmalarda diyabetiklerde SOD aktivitesinin arttığı, azaldığı veya değişmediği gösterilmiştir (82). Türkalp ve ark. yaptığı çalışmada diyabet grubunda ortalama SOD değerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulmuştur (83). Saxena ve ark. diyabetik ratlarda CuZnSOD aktivitesini düşük bulmuşlardır (84). Nath ve ark. ise diyabetik grup ile kontrol grubu SOD'larının farklı olmadıklarını belirtmişlerdir (85). Kaji ve ark. 60 tip 2 diyabetik kadında 71 kontrol kadın gruba göre SOD aktivitesinde farklılık saptamamışlardır (86). Merzouk ve ark. SOD aktivitesini tip 2 diyabetlilerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulduklarını ancak tip 1 diyabetiklerde bu durumu

saptamadıklarını bildirmişlerdir (87). SOD aktivitesinin başlangıçta artması, O<sub>2</sub>'nin artmış üretimine, daha sonraki düşmenin ise enzimin glikasyonuna ve/veya hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) birikimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (88).

Yaptığımız çalışmada GSH-Px enzim aktivitesi, grup I'de II. ve IV. gruptan yüksek, grup III'ten düşük tespit edilmiştir. Grup III'te tüm gruplardan yüksek, grup IV'te ise en düşüktür. Bizim çalışmamızda en yüksek aktivitenin III. grupta olması bu grubun glukoz, HbA1c seviyelerinin normale yakın ve kontrol altında olması, diyabetik komplikasyonların en az olması ile ilişkili olabilir. Nitekim bu grup iyi kontrollü diyabetlileri oluşturmaktadır. Şekeroğlu ve ark. yaptıkları çalışmada diyetle tedavinin sonrasında diyabetik kişilerde kan şekeri normale döndüğünde eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerinde artma olduğunu tespit etmiştir (89).

Tip 1 diyabetik olgularda erken (0-2 ay) ve geç dönemde (18 ay) antioksidan statü parametrelerini prospektif şekilde araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada (Güzel ve ark., 2001), bulguların geç dönem diyabetiklerde Cu-Zn SOD, GSH ve C vitamini değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, GSH-Px ve vitamin E düzeylerinin ise yüksek olduğunu göstermektedir (90). Kontrol grubuna göre, erken dönem (0-2 ay) diyabetiklerde GSH (p<0.001), Cu Zn SOD (p<0.05), C vitamini (p<0.001) değerleri anlamlı derecede yüksek, GSH-Px (p<0.001) aktivitesi ise anlamlı derecede düşük; geç dönem (18 ay) diyabetiklerde ise GSH-Px (p<0.05) aktivitesi anlamlı derecede yüksek, Cu-Zn SOD aktivitesi ise düşük (p<0.001) saptanmıştır.

S.A. Moussa çalışmasında diyabet hastalarında SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerine bakmış, bu enzimlerin seviyesini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuştur (91). Bu antioksidan enzimler ile oksidatif stresin en iyi belirteci MDA seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğunu görmüştür. Buldukları sonuçlar, Dominguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuyla uyumludur (92). Genet ve ark. deneysel diyabetik rat dokularında antioksidan enzim değişimlerini ve oksidatif hasarı inceledikleri bir çalışmada, diyabet oluştuktan üç hafta sonra GSH-Px aktivitesinin karaciğerde anlamlı şekilde azaldığını, fakat böbrekte arttığını saptamışlardır (93). Yılmaz ve ark. 5 yıldan uzun süredir diyabet olan hastalarda SOD ve GSH-Px düzeylerini 5 yıldan kısa süredir diyabet olan hastalara göre düşük bulmuştur (94). Karataş ve ark. Tip II diyabet hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası antioksidan enzim aktivitelerine bakmış SOD ve CAT seviyelerinde anlamlı artışın olduğunu gözlemlerken, GSH-Px aktivitesindeki artışın anlamlı olmadığını bulmuştur (95).

Yapılan başka bir çalışmada diyabetik kişilerde SOD ve GSH-Px düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve insülin tedavisinden sonra ise GSH-Px düzeylerinde azalma meydana gelmiştir (96).

Yaptığımız çalışmada Zn seviyesi, I. grupta tüm gruplardan düşüktür;  $84,61 \pm 13,87$ , ama normal sınırlar içindedir. Sağlıklı kişilerde düşük Zn seviyesi genel popülasyondaki çinko eksikliğinin bir yansıması olabilir. Buna karşılık II. grup;  $104,10 \pm 13,74$ , III. grup;  $102,07 \pm 26,61$ , IV. grup;  $105,34 \pm 14,5$  değerleriyle I. gruptan daha yüksektir. Bizim çalışmamızda birçok çalışmanın sonucundan farklı olarak kontrolsüz diyabette Zn değeri normal sınırlar içinde ama diğer gruplardan yüksek çıkmıştır. Pankreas langerhans adacıklarının yüksek yoğunlukta çinko içermesi ve çinkonun insülin etkisini uzatması; insülin sekresyonu ve metabolizması ile çinko arasındaki ilişkinin araştırılmasına neden olmuştur. Elde edilen bilgilere göre, insülin salgılanmasında çinkonun etkisi çift fazlıdır. Çok yüksek veya çok düşük plazma Zn konsantrasyonları insülin salgılanmasını bozmaktadır (97). Dokularda depolanmış Zn miktarına diyabetin etkisi hakkındaki bilgiler hayvan modelleri ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Genetik olarak şişman diyabetli farelerde düşük doku Zn konsantrasyonları rapor edilmiştir. Buna karşılık, streptozosin veya alloksan etkili diyabetli farelerde Zn eksikliği gözlenmemiştir. Diyabet hastaları arasında Zn eksikliğinin yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir (97). Yine bizim çalışmaya benzer şekilde çinkoüri ve glukozüri'li IDDM hastası erkek ve kadınlarda vücuttaki net Zn miktarı kontrol deneklerinden oldukça yüksek çıkmıştır ( $24,6 \pm 0,6$  ml / kg.h) (97). Yapılan başka bir çalışmada, iyi kontrollü diyabetli hastalarda Zn seviyesi ortalama  $130,33 \pm 53,73$  µg/dl, kötü kontrollü diyabetli hastalarda  $101,83 \pm 24,84$  µg/dl, diyabeti olmayan grupta ise  $110,47 \pm 30,97$  µg/dl olarak saptanmıştır. Burada iyi ile kötü kontrollü diyabet grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (98).

Toker ve ark. çalışmalarında, diyabetik retinopati gelişen ve gelişmeyen diyabet hastaları ile normal sağlıklı bireylerde Zn değerlendirmiş, diyabetlilerle sağlıklılar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (99).

Yaptığımız çalışmada Se düzeyi, kontrolsüz DM'li hastalarda yüksek olup; diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan başka çalışmalarda diyabetik hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum Se seviyelerinin artmış (100), azalmış (101, 102), değişmemiş (103) olarak bildirildiği görülmüştür. Kontrolsüz DM'li hastalarda Se'nin yüksek çıkması böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olmasıyla ilgili olabilir. Çünkü böbrekler Se'nin

en önemli atılım yolunu oluşturur. Bizim incelediğimiz hastaların çoğunda da idrar biyokimyalarında proteinüri mevcut olup diyabetik nefropati gelişmiş bulunmaktadır. Başka çalışmalarda idrar selenyumuna da bakılması yararlı olabilir. Kontrolsüz DM'li hastalarda Se'nin yüksek çıkması, diyabette kullanılan ilaçlarla Se arasında bir etkileşim var mıdır sorusunu aklımıza getirdi. Bunun üzerine yaptığımız araştırmalarda sorumuzu açıklayacak şekilde bir sonuç elde edemedik. Bu yüzden antidiyabetik ilaçlar ve Se arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar yapılmasının uygun olacağı düşünüldü.

Se yüksek dozlarının diyabete neden olduğunu ortaya koyan araştırmalar da mevcuttur. Aşırı selenyumun potansiyel diyabetojenik etkisi, bazı selenyum bileşiklerinin paradoksal olarak reaktif oksijen türlerini oluşturma yeteneğine sahip olacağından olabilir (104). Böylelikle oksidatif stres altında reaktif oksijen türleri pankreatik  $\beta$  hücrelerini etkileyebilir ve insülin rezistansını artırabilir (105). ABD'de yapılan bir çalışmada Se'nin tip 2 DM ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Laclaustra et al. (2009) ABD'de erişkinlerde artmış Se seviyeleriyle beraber diyabet prevalansının artmış olduğunu bulmuştur (106). Çalışmalarında açlık glukoz ve HbA1c değerleri artan Se seviyesiyle paralellik göstermiştir. Yine ABD'de diyabeti olan ve diyabeti olmayan olgularda serum Se seviyelerini ölçen araştırmacılar Bleys at al. DM'lu hastalarda Se'u ortalama 126,8 ng/ml ve diyabeti olmayanlarda 124,7 ng/ml bulmuştur ( $p=0,02$ ) (107). Buradan yüksek Se seviyesini diyabet prevalansı ile pozitif ilişkili bulmuşlar ve gelecekteki randomize kontrollü çalışmalardan çıkacak bulgular elde edilinceye kadar diyabetin birincil ve ikincil korumasında Se takviyesi verilmemelidir sonucuna varmışlardır (107). Saydığımız çalışmalarda tip 1 ve 2 ayrımı yapılmamıştır ancak katılımcıların çoğu bizim çalışmada olduğu gibi tip 2 diyabet hastalarıdır. Buna karşılık Singapur ve Fransa da dahil olmak üzere daha düşük selenyum düzeyine sahip ülkelerde yapılan çalışmalar genellikle diyabet yada glukoz seviyesi ile Se arasında bir ilişki tespit edememiştir (104). Yüksek Se düzeylerinin diyabet gelişmesi ve ilerlemesindeki rolünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Usha Rashi ve ark. 50 tane komplikasyonsuz DM hastası ile 50 sağlıklı hastanın Se seviyelerini ölçtüğünde DM'li bireylerde Se düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuştur (108). Aynı çalışmada kadın ve erkek karşılaştırılmış ve herhangi bir fark bulunmamış ancak yaşa göre bakıldığında 41-50 yaş arası hastaların Se seviyesi 61-70 yaş arası hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da komplikasyonsuz DM'li hastaların Se seviyesi kontrol grubumuza göre düşüktü fakat anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

NPCT'deki bir çalışma, vücuttaki selenoproteinlerin (glutasyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz vs.) maksimum üretimi için Se seviyesini minimum 80 ng/ml olarak belirlemiştir (109). Bu bağlamda normal popülasyondaki ortalama Se seviyesini belirlemek adına yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde farklı sonuçlar bulunmuştur. Safaralizade R ve ark. Tahran'da yaşayan 184 sağlıklı erişkinde Se ortalama değerini  $100,6 \pm 13$  µg/l olarak bulmuştur (110). Navarro M. ve ark. (111) İspanya'da yaşayan 130 sağlıklı kişide Se konsantrasyonunu 74,9 µg/l olarak bulmuş, Cunha SD ve ark. (112) Rio de Janeiro şehrinde yaşayan gönüllülerde Se seviyesini  $73,18 \pm 9,9$  µg/l bulmuş ve Elazığ'da Karataş F ve ark. (113) sağlıklı bireylerde Se düzeyini  $85,81 \pm 10,84$  µg/l olarak bulmuştur.

Genel olarak özetleyecek olursak kontrollü DM'li hastalarda, glukoz ve HbA1c değerleri hafif yüksek, SOD ve GSH-Px ile Zn ve Se değerleri sağlıklı gruba benzerlik göstermektedir. Buna paralel olarak diyabette beklenen komplikasyonlar da minimum seviyede görülmektedir.

Kontrolsüz diyabetli hastaların açlık kan şekeri, HbA1c değerleri yüksek, buna bağlı antioksidan enzimler SOD ve GSH-Px düşük; eser elementler Zn ve Se normal seviyede bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerdeki bu tablo kliniğe de yansımış; diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları bu kişilerde daha fazla tespit edilmiştir. Kontrolsüz diyabetin kontrollü hale gelebilmesi için, öncelikle glukoz ve HbA1c'nin normal sınırlar altında tutulması gerekmektedir. Bunun da ilaçla diyet tedavisinin birlikte düzenli olarak sürdürülmesi, insanların diyabet tedavisi konusunda eğitilmesi ile mümkün olacağını düşünüyoruz. Bu hastalara ekstradan Zn ve Se takviyesi yapmaya gerek olmadığı tarafımızdan düşünülmektedir.

Diyabet yakınlarına baktığımızda, glukoz, HbA1c, SOD, GSH-Px, Zn ve Se değerlerinin hepsi normal sınırlar içinde ve sağlıklı kontrol grubuyla çok fazla benzerlik göstermektedir. Bu değerlere bakarak diyabet yakınlarında ilerde diyabet olma ihtimali vardır sonucuna varamayız. İncelediğimiz DM yakınlarının yaş ortalaması ( $30,37 \pm 5,79$ ) diyabetlilere ( $50,22 \pm 10,68$ ) göre anlamlı düşüktü, belki ilerleyen zamanda ve sık aralıklarla kontrol yapılması diyabet gelişmeden önce tedbirlerin alınması adına yararlı olabilir. Taramalar ile prelinik dönemde hastalığın saptanması, komplikasyonları ve erken ölüm riskini azaltarak, bu ciddi halk sağlığı problemindeki maliyetleri azaltabileceği düşünülmektedir. Soru işareti bulunan noktaların farklı başlık taşıyan araştırmalar yapılmak suretiyle açıklığa kavuşturulabileceğine inanılmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16e Endocrinology. Harrison's Endocrinology J. Jarry Jameson ISBN: 0-07-145744-5 2006 Mc Graw-Hill. İstanbul Nobel tıp kitapevi
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem klavuzu-2013 6. baskı
3. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stres as a majör culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes 2008; 57: 1446-54.
4. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews. 25: 612–628, 2004.
5. Memişoğulları R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipit peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and Its Complications. 18: 193– 197, 2004.
6. DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. J Nutr 2000;130:1509-11.
7. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Metabolism 2009;58:1477-82
8. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. Cell Biochem Func. 21: 291-296, 2003.
9. Abou-Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clinica Chimica Acta 346 (2004) 161–170
10. Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. Clinical Biochemistry 34 (2001) 65–70
11. Komosin'ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. Diabetes Research and Clinical Practice 68 (2005) 207–216
12. Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001;51–410
13. Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel tıp dergisi 1996; 7: 497-499.
14. Sencer E. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları,

Cilt 9, İstanbul, Sermet Matbaası, 300–312,1976.

**15.** Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.

**16.** Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins,2005;341-54

**17.** Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes. an increasing problem, also in dialysis units. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30

**18.** Bağrıaçık N. Tanı, komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi el kitabı Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul 1997.

**19.** Hatemi H. Diyabet Komplikasyonları Đstatistikleri. Folia 2000, 1: 29-35.

**20.** Satman I, Yılmaz T,Sengul A,et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556

**21.** The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care 25: 1551-1556, 2002.

**22.** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation (WHO))

**23.** Dünya Diyabet Vakfı (World Diabetes Foundation (WDF))

**24.** www.diabetesatlas.org, WDF resmi internet sitesi

**25.** Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diabet Med 1998;15: 539-53.

**26.** Gündoğdu A.S (Ceviri Editoru) .: Diyabet esasları, İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Avrupa tıp. İstanbul Sf. 12, 14, 28, 18, 2006.

**27.** Greene DA, Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. Am J Med, 80 (suppl 5a) 39-52, 1986.

**28.** Tanyeri F, Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. Aktüel Tıp Dergisi, 7: 500 – 503 1996.

**29.** Pickup JC, Williams G, textbook of diabetes.2n edition, Blackwell science DLD, 1997.volume 1.

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

**31.** Yılmaz C. Yılmaz MT, İmamoğlu Ş. Diabetes mellitus 2000 Gri tasarım İstanbul 2000: 27–149

32. De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucosc uptake. *Metabolism* 1989;38: 387–95
33. Gestasyonel diyabet ve diyabetli hastanın gebeliği, *Güncel Gelişmeler* by Dilek Yavuz, Prof. Dr. at Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD on Jan 12, 2013
34. Akkuş İ, Şekeroğlu MR, Üner A, Aköz M, Kurt E: Selenyum Dağılışı, metabolizması ve fizyopatolojisi. *S.Ü. Tıp Fak Dergisi* 1991;4:547-51
35. Kumpulainen J: Selenium: Requirement and supplementation. *Acta Pediatr Scand Suppl* 1989; 351:114-7
36. Gurdol F, Ademoğlu E: Eser ve ultraeser elementler. *Nobel tıp kitabevleri*, Ankara, 2006, 613-625
37. Neve J, Vertongen F, Molle L: Selenium deficiency. *Clin Endocrinol Metabol* 1985;14: 629-56
38. Foster LH, Sumar S: Selenium in health and disease: A review. *Crit Rev food Nutr* 1997;37 (3): 211-28
39. Safaralizadeh R, Kardar GA, Porpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S; Serum Concentration of Selenium in Healty Individuals Living in Tehran, *Nutrition* 2005; 14: 4, 25-32
40. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005;26:944-84.
41. Sayal A: Değisik Kanser Turlerinde Plazma ve Eritrositlerde Glutatyon Peroksidaz ve Eser Elementlerin Duzeyleri. *Doktora Tezi, Gulhane Askeri Tıp Akademisi*. Ankara 1992
42. Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME; Selenium renal homeostasis is impaired in patients receiving long-term total parenteral nutrition, *J Parenter Enteral Nutr* 1994 18: 3, 231-233
43. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233-41.
44. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001;4:593-9.
45. Malmgren R, Unge G, Zetterstrom O, Theorell H, de Wahl K; Lowered glutathione peroxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance, *Allergy* 1986; 41: 1, 43-45
46. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 682.

47. Mateo MC, Bustamante JB, Quiros JF, Manchado OO; A study of the metabolism of zinc its metalloenzymes in diabetes mellitus, *Biomedicine* 1975; 23: 4, 134-136
48. Uzuner N: 1999 Bronsiyal astmalılarda serum eser element duzeyleri. Doktora Tezi Dokuz Eylul Universitesi, İzmir. 1999
49. Van Looij MA, Meijers-Heijboer H, Beetz R, Thakker RV, Christie PT, Feenstra LW, van Zanten BG; Characteristics of hearing loss in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome, *Audiol Neurootol* 2006; 11: 6, 373-379
50. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. W. B. Saunders Company. Pp 1029-1055, 1999.
51. Barceloux DG. Zinc. *Clin Toxicol* 1999, 37: 279-292.
52. Krebs NF, Westcott JE, Huffer JW, Miller LV. Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine. *FASEB J* 1998; 12: A345
53. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91.
54. Nancy FK. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130: 1374S-1377S.
55. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology; a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996, 271: 1081-1085.
56. Underwood JE. Zinc. In: *Trace elements in human and animal nutrition*; New York, Academic Press, Pp 196-237, 1977
57. Maret W. Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 9: 237-241.
58. Dijkstra M, Kuipers F, Smit EP, Havinga R, Vonk RJ. The role of glutathione in bile secretion of endogenous trace elements in rats. *J Lab Clin Med* 1993,121: 751-758.
59. Maureen MB. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl): 464S-469S.
60. Michael H. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-1349S.
61. Raul AW. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr* 2000; 130: 1388S-1392S.
62. Mayes PA: *The pentose phosphate pathway & other pathways of hexose metabolism*. Appleton & Lange, California, 1991, 189-98
63. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf>

64. Knapen, M.F.C., Zusterzeel, P.L.M, Peters, W.H.M., Steegers, E.A.P. 1999. Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* ;82: 171-184
65. Hall L, Williams K, Perry A.C.F, Frayne J, Jury J.A, 1998. The majority of human glutathione peroxidase type 5 (GPX5) transcripts are incorrectly spliced : implications for the role of GPX5 in the male reproductive tract. *Biochem J.*;333:5-9.
66. Brigelius-Flohe R, Wingler K, Muller C; Estimation of individual types of glutathione peroxidases, *Methods Enzymol* 2002; 347:6, 101-12
67. Garewal HS. *Antioxidants and disease prevention.* Florida: CRC Press LLC, 1997, pp 3-19.
68. Halliwell, B, 1996. Cellular stress and protection mechanisms. *Biochem Soc Transac* 24: 1023 7.
69. Yalçın A.S, 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* II 342 6.
70. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T; Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3:4, 92-95
71. Fridovich, I. 1975. Superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem.* 44:147 -59.
72. Gülcü E, 2010. Romatoid Artrit Hastalarında Antioksidan Enzim Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı.* Van. 154s.
73. Nozik, Grayck E, Suliman H.B, Piantadosi C.A, 2005. Extrasellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol.* 37(12):2466 71.
74. McCord, J.M., Edeas, M.A., 2005. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother* 59(4): 139-42.
75. Gutteridge, J.M.C., 1994. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Inter* ; 91:133 40.
76. Beutler E.(1975) Red cell metabolism. In: *A manual of Biochemical Methods.* Grune and Strattan. New York.(67-69)
77. Drabkin, d.l., j.h. Austin, Spectrophotometric studies. I. Spectrophotometric constants for common hemoglobin derivatives in human, dog and rabbit blood, *J. Biol. Chem.* 1932, 98(2), 719–733.
78. Lester P, PH.D. Enrique C, M.D, PH.D. University of Southern California School of Pharmacy Los Angeles (Series Editors), *Oxidative Stress and Disease California* by Taylor & Francis Group, LLC Sf. 18, 129, 302, 2008.

- 79.**Paolisso G, D'Amore A, Di Maro G. Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. *Metabolism* 1993; 42: 659-63.
- 80.** Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları 1995: 85-97.
- 81.** Tanakol R. Antioksidan Vitaminler, *Klinik Gelişim* 1998; 11: 347-357
- 82.** Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17(1): 24-38.
- 83.** Türkalp I, Şahinoğlu S, Özkazanç D. Diabetes Mellituslu olgularda Total Antioksidan Status ve Süperoksit Dismutaz Düzeyleri. *Kartal Eğitim Araştırma Tıp Dergisi( CİLT XIV: 1, 2003)*
- 84.** Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. *Biochem Pharmacol* 1993; 45 (3): 539-42.
- 85.** Nath N, Chari SN, Rathi AB. Superoxide dismutase in polymorphonuclear leukocytes. *Diabetes* 1987; 33: 586-9.
- 86.** Kaji H, Kurasaki M, Ito K. Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 diabetic women. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 765-8.
- 87.** Merzouk S, Hichami A, Madani S, Merzouk H, Berrouguet AY, Prost J, Moutairou K, Chabane-Sari N, Khan NA. Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatograph diabetic subjects with multiple complications. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22(1): 15-27.
- 88.** Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Blaszezyk J, Pawlak W. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with noninsulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2829-32.
- 89.** Sekeroglu MR, Sahin H, Dulger H, Algun E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxidisedismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33: 669-74
- 90.** Güzel S, Seven A, Civelek S, Salman S, Satman İ, Burçak G (2001). Tip I diyabetiklerin erken ve geç döneminde antioksidan statü. *Cerrahpaşa Tıp Derg*, 32 (4), 243-248.
- 91.** S.A. moussa Oxidative stress in diabetes mellitus Biophysics Group, Department of Biochemistry, National Research Centre, Dokki, Cairo, Egypt Romanian J. Biophys, Vol. 18, No. 3, P. 225–236, BUCHAREST, 2008
- 92.** Dominguez CE, Ruiz M, Gussinye A, Carrascosa, Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescent, *Diabetes Care*, 1998, 21, 1736– 42.

- 93.** Genet S, Kale RK, Baquer NZ. Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: effect of vanadate fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Mol Cell Biochem* 2002; 236(1-2): 7-12.
- 94.** Yılmaz N, Vural H, Eren Z, Ceylan C, Nazlıgül Y, Tip 2 Diyabetik Hastalarda Diabet Süresinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi, *Türkiye Tıp Dergisi* 2000; 7(1):37-39
- 95.** Karataş F, Halifeoğlu İ, Çolak R, Canatan H, Telo S, Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum, *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3):117-122
- 96.** Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta.* 2002; 321: 89-96
- 97.** <http://prosaqlik.com/seker-hastaliginda-cinko.html>
- 98.** Halaçoğlu A, Suher M: Diabetes Mellitus Regülasyonunun Serum Eser Elementleri ile İlişkisi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, *ANKARA Yeni Tıp Dergisi* 2012;29(1):47-49
- 99.** Toker M.İ, Özkan M.H, Topalkara A, Ulusoy U. Diyabetik Retinopati ve Serum Çinko Düzeyleri Arasındaki İlişki The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Serum Zinc Levels
- 100.** Ashour M, Salem S, Hassaneen H, El-Gadban H, Elwan N, Awad A, Basu K: Antioxidants status and insulindependent diabetes mellitus (IDDM). *J Clin Biochem Nutr* 26: 99-107, 1999.
- 101.** Navarro-Alarcon M, Lopez-G de la Serrana H, Perez- Valero V, Lopez-Martinez C: Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 228 (1): 79-85, 1999.
- 102.** Kruse-Jarres JD, Rukgauer M: Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol* 14 (1): 21-27, 2000.
- 103.** Kljai K, Runje R: Selenium and glycogen levels in diabetic patients. *Biol Trace Elem Res* 83 (3): 223-229, 2001.
- 104.** Drake EN. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med Hypotheses.* 2006; 67: 318.-22 PubMed
- 105.** Fridlyand LE, Philipson LH. Oxidative reactive species in cell injury: mechanisms in diabetes mellitus and therapeutic approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1066:136.-51 PubMed

- 106.** Laustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2009 Sep; 117(9): 1409-13. Doi: 10.1289/ehp.0900704. Epub 2009 May 15.
- 107.** Bleys, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2007 Apr; 30 (4): 829-34.
- 108.** Usha Joshi, Pd Raut, Sk Agrawal, Pk Patra, Bk Maheshwari, Manu Apurb and Dhirhe Tc. Evaluation of Serum Selenium Level in Patients With Uncomplicated Diabetes Mellitus, Raipur, India.
- 109.** Duffield–Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, State EH, Fischbac LA, Marshall JR, Clark LC; Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 630-639
- 110.** Safaralizadeh R, Kardar GA, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. *Nutrition Journal* 2005, 4:32:1-4.
- 111.** Navarro M, Lopez H, RUIZ ML, Gonzalez S, Perez V, Lopez MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ.* 1995; 175: 245-252.
- 112.** Cunha SD, Filho FM, Antelo DS, de Souza MM: Serum sample levels of selenium and copper in healthy volunteers living in Rio de Janeiro city. *Sci Total Environ* 2003, 301: 51-54.
- 113.** Karatas F, Halifeoglu I, Karatepe M, Konar V, Canatan H, Colak R: Evaluation of changes in the level of Serum Selenium, MDA and Antioxidant Vitamins (A,E,C) in Diabetic patients. [http://www. Fusabil.org](http://www.Fusabil.org). 2006: 20(6): 391-395.



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

Adı soyadı : Elif ŞAHİN  
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti  
Doğum Tarihi ve yeri : 01.03.1983 Kadirli  
Medeni hali : Bekar  
e-posta : dresahin@hotmail.com

### Eğitim:

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Uzmanlık Eğitimi	Tıbbi Biyokimya ABD./KSÜ	2014
Lisans	İstanbul Üniversitesi/İstanbul Tıp Fak.	2007
Lise	Şehit Öğretmen Orhan Gök Lisesi/Kadirli	2001

İş Deneyimi	Yer	Görev
2007- 2009	Afşin Merkez 4 Nolu Sağlık Ocağı	Pratisyen Doktor
2009-2014	KSÜ Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı	Araştırma Görevlisi Dr.

### Yabancı dil:

İngilizce

### Yayımlar:

#### 1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan çalışmalar

1. Celik A, Saricicek E, Saricicek V, Sahin E, Ozdemir G, Bozkurt S, Okumus M, Sucakli MH, Cikim G, Coskun Y, Deniz MS, Dogan E, Kilinc M, "Effect of Ramadan fasting on serum concentration of apelin-13 and new obesity indices in healthy adult men", Med. Sci. Monit., 20:XX-XX pp, 2014 , DOI: 10.12659/MSM.890139

## 2. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan çalışmalar

1. Ahmet Çelik, Hatice Sezen, Yusuf Sezen, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Metin Kılınç., "Romatizmal Mitral Darlığında Fetuin-A Düzeyleri ve Ekokardiyografi Bulguları ile İlişkisi.", Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 124-130
2. Ahmet Çelik, Hatice Sezen, Edibe Sarıçiçek, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Hülya Çiçek., "Gaziantep İl Merkezinde Birinci Trimester Tarama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.", KSÜ Tıp Fak. Dergisi, 2011;(8)2:49-53
3. Ahmet ÇELİK, Hatice SEZEN, Edibe SARIÇİÇEK, Elif ŞAHİN, Orçun ALTUNÖREN, Sefa ÇİFTÇİ, Metin KILINÇ, Ahmet Mesut ONAT, "Ankilozan Spondilitte Oksidatif Stres ve Adiponektin", KSU Tıp Fak. Dergisi, 2011; (8) 2:65-70.

## 3. Ulusal kongrelerde sunulmuş bildiriler

1. Ahmet Çelik, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Metin Kılınç, Edibe Sarıçiçek., XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi konferansı dahilinde "XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "Uçucu Organik bileşiklere maruz kalan işçilerde inflamasyon belirteçleri", 138 pp, Muğla, Türkiye, 12 Nisan-15 Nisan 2012
2. Metin Kılınç, Sefa Çiftçi, Elif Şahin, Eda Ganiyusufoğlu, Sefa Resim, Burak Beşir Bulut, Mustafa Remzi Bahar, Fatma İnanç Tolun, Ahmet Çelik., XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi konferansı dahilinde "XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "İnfrared (FITIR) cihazında çalışılan Böbrek taşı analiz sonuçlarının kimyasal açıdan değerlendirilmesi", 122 pp., Muğla, Türkiye, 12 Nisan-15 Nisan 2012
3. Ahmet Çelik, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Metin Kılınç, Edibe Sarıçiçek, Neriman Aydın, Birgül Özçırpıcı, XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, konferansı dahilinde "XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi," bildiri kitapçığındaki "Matbaa İşçilerinde Lipid Profili ve Lipoprotein oranları.", 94 pp., Muğla, Türkiye, 12 Nisan-15 Nisan 2012
4. Zeynep Bayat, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Kemal Özyurt, Ahmet Çelik, Metin Kılınç., 24. Ulusal Biyokimya Kongresi konferansı dahilinde "Turk J Biochem" bildiri kitapçığındaki "Psöriyazis Hastalarında Tedavi öncesi ve sonrası Plazma ve Doku Örneklerinde Adenozin Deaminaz düzeyleri", P-054 pp., Konya, Türkiye, Ekim, 2012
5. Elif Şahin, Zeynep Bayat, Ahmet Çelik, Sefa Çiftçi, Selim Bozkurt, Metin Kılınç., 24. Ulusal Biyokimya Kongresi konferansı dahilinde "Turk J Biochem" bildiri

kitapçığındaki "Alfa Amanitin Zehirlenmesi Oluşturulan Farelerde Eritropoietin ve L-karnitin Tedavisinin Karaciğer Hasarının Azaltılmasındaki Etkinliği", P-229 pp., Konya, Türkiye, Ekim, 2012

6. Sefa Çiftçi, Elif Şahin, Ahmet Çelik, Edibe Sarıççek, Hatice Sezen, Eda Ganiyusufoglu, Metin Kılınç, XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, konferansı dahilinde "XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "Visseral Adiposite İndeksi ile Beta Hücre Fonksiyonu, HOMA-IR ve Serum Adiponektin Düzeyleri İlişkisi.", 77 pp., İzmir, Türkiye, 25-28 Nisan 2013
7. Elif Şahin, Sefa Çiftçi, Ahmet Çelik, Zeynep Bayat, Edibe Sarıççek, Hatice Sezen, Metin Kılınç., XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi konferansı dahilinde "XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "Ramazan Orucunun Serum Adiponektin ve Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkisi", 112 pp., İzmir, Türkiye, 25-28 Nisan 2013
8. Ahmet Çelik, Metin Kılınç, Sefa Çiftçi, Elif Şahin, Fatma İnanç Tolun., XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, konferansı dahilinde "XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi," bildiri kitapçığındaki "Yöremizde Çinko Eksikliği Düşünülen Hastalarda Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi Sonuçları", 115 pp., İzmir, Türkiye, 25-28 Nisan 2013
9. Ahmet Çelik, Metin Kılınç, Fatma İnanç Tolun, Elif Şahin, Sefa Çiftçi, XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, konferansı dahilinde "XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı: Çalışılmış Testlerin Retrospektif Analizi", 142 pp. İzmir, Türkiye, 25-28 Nisan 2013
10. Metin Kılınç, Ahmet Çelik, Sefa Çiftçi, Elif Şahin, Fatma İnanç Tolun, XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, konferansı dahilinde "XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi" bildiri kitapçığındaki "Akdeniz Anemisi (Talasemi) Ön Tanısı ile Laboratuvara Gönderilen Örneklerin HPLC Sonuçlarının Değerlendirilmesi", 149 pp., İzmir, Türkiye, 25-28 Nisan 2013

**Hobiler:** Resim yapmak, kitap okumak

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Eser element (Se ve Zn) ve Antioksidan enzim (glutasyon peroksidaz; GSH-Px ve Süperoksti dismutaz; SOD) düzeylerinin Diabetes Mellitus (DM) gelişimi ve komplikasyonlarının belirlenmesindeki rolünün araştırılması ”			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	66			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D			
	DESTEKLEYİCİ	Sorumlu Araştırmacı			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.05.2013	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>		<b>Açıklama</b>
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 2013/09-7	Tarih: 30.05.2013	
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

<b>KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Üye	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELI Üye	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	İl Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma