



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARDA
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ

Gülşah ŞİRANLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN

2019

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARDA
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ

Gülşah ŞİRANLI


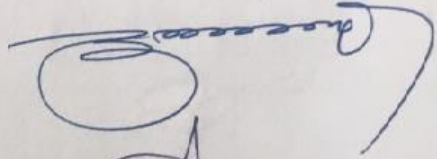
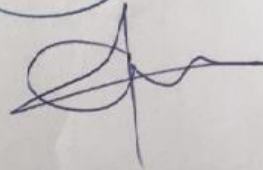
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU

ERZİNCAN
2019

TEZ KABUL SAYFASI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programında öğrenci Gülşah ŞİRANLI tarafından Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU danışmanlığında hazırlanan "Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarda Tiyo- Distüfîd Dengesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 17/06/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvan Adı Soyadı	İmza
Jüri Başkanı Prof. Dr. T. Abdulkadir ÇOBAN	
Üye Prof. Dr. Nuri BAKAN	
Üye Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU	

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak yazılan bu tezde bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin barındırdığı yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını beyan ederim.

Gülşah ŞİRANLI

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	ix
İNGİLİZCE ÖZETİ (ABSTRACT).....	x
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Araştırmanın Amacı.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diyabetes Mellitus ve Tanımı.....	3
2.2.Sınıflandırılma	3
2.2.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	4
2.2.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	5
2.2.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	6
2.2.4.Diğer Spesifik Tipler.....	6
2.3.Semptomları ve Tanı Kriterleri.....	6
2.4.Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonları.....	7
2.4.1.Akut Komplikasyonlar.....	8
2.4.1.1.Diyabetik Ketoasidoz.....	8
2.4.1.2.Laktik Asidoz.....	9
2.4.1.3.Hipoglisemi.....	9
2.4.1.4.Hiperosmolar Non-Ketotik Koma.....	9
2.4.2.Kronik Komplikasyonlar.....	10
2.4.2.1.Makrovasküler Komplikasyonlar.....	10
2.4.2.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.5.Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	17
2.5.1.Tiyol-Disülfid.....	19

2.5.2.İskemi Modifiye Albumin.....	21
2.5.3.Seruloplazmin (Feroksidaz).....	22
3.MATERYAL ve METOT.....	24
3.1.Verilerin Toplanması.....	24
3.2.Tanı Kriterleri.....	25
3.3.Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler.....	25
3.3.1.Tiyol Düzeyi Ölçümü.....	26
3.3.2. IMA Ölçümü.....	27
3.3.3.Feroksidaz Ölçümü.....	28
3.4.İstatistiksel İncelemeler İçin Kullanılan Gereçler.....	28
3.5.Araştırmanın Etik İlkeleri.....	29
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62

TEŞEKKÜR

Yüksek lisanseğitimimde ve tezimi hazırlama sürecimde bana her konuda yardımcı olan beceri ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, bilimsel ufkumu genişleten saygı değer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU 'na

Bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Abdulkadir ÇOBAN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Vahdet GÜL, Dr. Öğr Üyesi Murat GÜNAY, Dr Öğr Üyesi Mehmet AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme ve tüm sevdiklerime sonsuz sevgilerimle

Gülşah ŞİRANLI

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin Aminotransferaz

APG : Açlık Plazma Glukozu,

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu,

BGT : Bozulmuş Glikoz Toleransı

CRP : C-reaktif Protein

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diyabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFR : Glomeruler Filtrasyon Hızının

GGT : Glutamil Transferaz

HbA1c : Glikolize Hemoglobin

HCT : Hematokrit

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HGB : Hemoglobin

IMA : İskemi Modifiye Albumin

IRMA : Intraretinal Mikrovasküler Anomali

K : Potasyum

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LYM : Lenfosit

MDA : Manoldialdehid

MONO : Monosit

Na : Sodyum

NEU : Nötrofil

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

NO:NitritOksit

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi,

OTH : Ortalama Trombosit Hacmi

PCT : Prokalsitonin

PDW : Trombosit Dağılım Genişliği

PG: Plazma Glukozu

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

PLT : Trombosit, Platelet

RDW : Kırmızı Kan Hücreli Dağılım Genişliği

SVH : Serebrovasküler Hastalık

(-SH) : Nativ tiyol

(-SH) + (-S-S) : Total Tiyol

(-S-S-) : Disülfit

VEGF : Vasküler Endotelial Growth Faktör

VKİ : Vücut kitle indeksi

WBC : Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.1. Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	7
Tablo 2.1. Grupların klinik demografik özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo3.1. Çalışma gruplarının tiyol-disülfid, IMA ve feroksidaz parametrelerin karşılaştırılması	31
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	36
Tablo 5.1. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	37
Tablo 6.1. Korelasyon grafiği	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1.1. Tiyollerin gösterimi	19
Şekil 2.1. Disülfid reaksiyonları	20
Şekil 3.1. İskemi modifiye albuminin şematik gösterimi	21
Şekil 4.1. Gruplar arası feroksidaz düzeyinin karşılaştırılması	32
Şekil 5.1. Gruplar arası albumin düzeyinin karşılaştırılması	32
Şekil 6.1. Gruplar arası IMA düzeyinin karşılaştırılması	33
Şekil 7.1. Gruplar arası nativ tiyol düzeyinin karşılaştırılması	33
Şekil 8.1. Gruplar arası total tiyol düzeyinin karşılaştırılması	34
Şekil 9.1. Gruplar arası disülfid düzeyinin karşılaştırılması	34

ÖZET

Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarda Tiyol-Disülfid Dengesi

Giriş ve Amaç: Retinopati, nöropati, nefropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Bu çalışmada tiyol/disülfid dengesinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rolü araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya toplamda 266 (94 erkek, 172 kadın) birey dahil edilmiştir. Bireyler beş gruba ayrılmıştır; 1. grup; en az 10 yıldır diyabeti olup herhangi bir komplikasyonu olmayanlar, 2. grup; diyabetik nefropatili, 3. grup; diyabetik nöropatili, 4. grup; diyabetik retinopatili hastalardan oluşmaktadır. 5. grup ise kontrol grubu olarak 50 sağlıklı bireyden oluşmuştur. Bireylerden elde edilen serumlarda rutin tetkiklere ek olarak tiyol disülfid, feroksidaz ve iskemi modifiye albumin düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Retinopatili grupta nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol düzeyleri, en az 10 yıldır diyabet hastası olup herhangi bir komplikasyonu olmayan, nöropatili ve kontrol gruplarından daha düşük bulunmuştur. Retinopatili grupta disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol düzeyleri diğer tüm gruplardan, disülfid düzeyi ise nöropatili grup ve kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Nöropatili ve retinopatili gruplarda IMA düzeyleri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Feroksidaz düzeyi ise nöropatili ve retinopatili gruplarda nefropatili grupdan düşük bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada, disülfid lehine bozulmuş tiyol disülfid dengesinin diyabetik retinopati gelişiminde rolü olabileceği bulunmuştur. Yine diyabetik retinopati ve nöropati gelişiminde artmış IMA ve azalmış feroksidaz düzeylerinin rolü olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar, retinopati, tiyol disülfid, iskemi modifiye albumin, feroksidaz

ABSTRACT

Thiol-Disulfide Homeostasis in Diabetic Microvascular Complications

Introduction and Aim: Retinopathy, neuropathy and nephropathy are microvascular complications of diabetes mellitus. In this study, the role of thiol / disulfide was investigated in the development of diabetic microvascular complications.

Material and Method: A total of 266 (94 male, 172 female) individuals were included in this study. Individuals were divided into five groups; Group 1; who have diabetes without any complications for at least 10 years, group 2; diabetic nephropathy, Group 3; diabetic neuropathy, 4; diabetic retinopathy. The fifth group consisted of 50 healthy individuals as the control group. Thiol, disulfide, feroxidase and ischemic modified albumin levels were measured .in the serum obtained from individuals in addition to routine examinations.

Results: Nativ thiol, total thiol and nativ thiol / total thiol were found lower in retinopathy group than the at least 10 years diabetes without any complication group, the neuropathic group and the control group. Disulfide / nativ thiol and disulfide / total thiol levels were found to be higher in the retinopathy group than all other groups, also the level of disulfide was higher than the control group and neuropathy group. Ischemia modified albumin (IMA) levels were found to be higher in the neuropathic and retinopathy groups than all other groups. Feroxidase level was found to be lower in the neuropathy and retinopathy groups than the nephropathy group.

Conclusion: In this study, it was found that the disruption of the thiol disulphide homeostasis favor of disulfide may play a role in the formation of diabetic retinopathy. Also, it has been shown that increased IMA and decreased feroxidase levels may play a role in the development of diabetic retinopathy and neuropathy.

Key Words: Diabetes mellitus, microvascular complications, retinopathy, thiol- disulfide, IMA, feroxidase

1. GİRİŞ

1.1.Araştırmanın Amacı

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabet tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 diyabette; temel sorun insülin eksikliği iken tip 2 de insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış glukoz yapımı temel sorundur. Tip 2 diyabet tüm diyabet vakalarının % 80-90'ını oluşturur. Genellikle orta ve ileri yaşta görülmekle birlikte son yıllarda genç yaşlarda da tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır. DM'li hastaların doku ve organlarında çeşitli metabolik, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir ve komplikasyonlar oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit eder, koma ve ölüme sonuçlanabilir. Kronik komplikasyonun gelişme riski genellikle hiperglisemi süresine bağlı olarak artmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu uzun ve semptomsuz bir hiperglisemi dönemi geçirdikleri için, tanı konduğunda sıklıkla kronik komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişmiş olabilir(2). Tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi ve hipoglisemi sıklığındaki artışların mikrovasküler (diyabetik nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon) komplikasyonları arttırdığı yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (3-5).

Diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlar, hastanın hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada bu tür bir kronik hastalığın komplikasyonlarını n grdrecek maliyet etkin, güvenilir bir markırın bulunması ve kullanılmasının önemi açıktır.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış retimi, DNA, lipit ve protein hasarı için oksidatif strese neden olur. ROS ile etkileşime giren artmış tiyoller (RSH) hemen disülfid bağının (RSSR) oluşumunu arttırır. Diğer bir deyişle, disülfid lehine artan tiyol / disülfid homeostazisi, artan oksidatif stresi göstermektedir (7). Tiyol / disülfid homeostazisi, antioksidan savunmada önemli rol oynayarak protein yapılarını korur (8). Son zamanlarda, plazmadaki tiyol / disülfid homeostazını ölçmek için uygun maliyetli, güvenilir, hassas, tam otomatik kolorimetrik bir yöntem geliştirilmiştir (9).

Diyabet ve komplikasyonlarının etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Ancak tiyol-disülfid homeostazisi, yeni geliştirilen tiyol–disülfid ölüm metodu ile diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonlarını bir arada inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada diyabet ve komplikasyonların şiddet ile oksidatif stresin etkilerini, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus ve Tanımı

Diyabetes mellitus (DM) hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı olarak oluşan, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarını etkileyen, kronik hiperglisemi ile karakterize endokrin metabolik bir hastalıktır. Diyabette hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı olarak protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklar meydana gelir (1).

İnsülin pankreasın Langerhan adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan ve insan vücuduna besinlerle alınan karbonhidrat, protein, yağ gibi besin gruplarının kullanılması ve depolanması için ihtiyaç duyulan bir hormondur (3). İnsülin kan şekerinin normal seviyelerde tutulmasını sağlamaktadır. Diyabetlilerde yeterli insülin salgılanamadığı için hiperglisemi ile karakterizedir (4). Diyabetlilerde görülen kronik hiperglisemi göz, sinir, böbrek, kan damarları ve kalp gibi çeşitli organlarda komplikasyon görülmesinin nedenidir.

2.2. Sınıflandırma

Diyabet başlıca dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1. Tip 1 diyabet: Kendi içinde ikiye ayrılmaktadır:
 - İmmün aracılıklı
 - İdiopatik
2. Tip 2 diyabet
3. Gestasyonel diyabetes mellitus
4. Diğer spesifik diyabet tipleri

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen bir otoimmün hastalık sürecidir. Pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici beta hücre harabiyeti ve sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir (10).

Tip 1 diyabette immün hasarın belirteçleri olarak kanda adacık hücre otoantikoru (islet cell cytoplasmic antibody, ICA), insülin otoantikoru (insülin autoantibody, IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru ve tirozin fosfotaza karşı otoantikoru (islet associated-2, IA-2) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikoru bulunabilir. Hastalığın etiyopatogenezinde çevresel faktörler, genetik ve otoimmünite rol oynayan faktörlerdir (6).

Semptomların gelişiminde klasik diyabet öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve kilo kaybı gelir. Semptomların süresi genelde bir aydan kısa olmakla birlikte değişkenlik gösterebilir (11).

Hastalık 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. LADA'da, hastalar fenotip olarak tip 2 diyabete benzer. Genellikle yavaş seyirlidir ve mutlak insülin yetmezliği bulunmaz fakat otoantikoru pozitiftir (12).

Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim 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(13).Tip 1 diyabetlilerde

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison, pernisiyoz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklar için de risk artmıştır (14).

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

En yaygın görülen diyabet çeşididir. Genetik yatkınlık gösteren bireylerde çevresel faktörlerin DM gelişimini artırması, artan insülin direnci ve azalan insülin salınımı Tip 2 DM gelişimini arttırmaktadır. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır ve yaş Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür (7).

Tip 2 diyabetin gelişiminde obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom görülmektedir. Metabolik sendromun bazı özellikleri arasında ise obezite, insülin direnci, açlık hiperglisemisi, kan trigliseritlerinin artması ve lipit anormallikleri, hipertansiyon gelmektedir (8). Tip 2 diyabette plazmada insülin konsantrasyonu artmıştır (hiperinsülinemi). Hedef dokuların insülinin metabolik etkilerinin duyarlılığındaki azalma karbonhidrat kullanımı ve depolanmasını bozar, kan glukoz artar, insülin salgılanması bunu dengelemek için artar. Bunun sonucunda insülin direnci oluşur. İnsülin direncinin gelişmesi ve glikoz metabolizmasının bozulması sonucu obezite gelişmeye başlar(8).

Tip 2 diyabet tedavisinde egzersiz, kalori kısıtlanması ve diyet ile genellikle tedavi edilebilmektedir. Ancak tiazolidindionlar gibi insüline duyarlılığı arttıran, metformin gibi karaciğer glikoz üretimini baskılayan ilaçlar ile sülfonilüre gibi pankreastan daha fazla insülin salgılanmasına yol açan ilaçlarda tedavi edilebilmektedir. Fakat ilerleyen Tip 2 diyabet tedavilerinde plazma glukozunu kontrol altına almak için dışarıdan insülin kullanılması da gerekmektedir (9, 15).

2.2.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik öncesi yada gebelik ile başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransıdır (16). Gebelik esnasında yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman, annede hipoglisemiden diyabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa, bebekte konjenital malformasyonlardan intrauterin ölüme kadar gidebilen metabolik bir bozukluktur (17, 18).

2.2.4.Diğer Spesifik Tipler

- Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluklar
- Pankreas hastalıkları
- Endokrin hastalıkları
- İlaç ve kimyasal maddeler
- Enfeksiyonlar (17,18)

2.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin ağız kuruluğu, kaşıntı, bulanık görme, mantar enfeksiyonları ve kaşınma gibi az görülen semptomları bulunmakla birlikte polidipsi, poliüri, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, sebepsiz kilo kaybı ve çabuk yorulma gibi sık görülen semptomları da bulunmaktadır (5). DM 'de tanı kriterleri Tablo1.1.'de gösterilmiştir. Diyabet tanısı konulabilmesi için çizelgedeki kriterlerden bir tanesinin uygun olması yeterlidir (19).

Tablo-1.1. Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (19, 20)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM RİSKİ YÜKSEK
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c)***	≥ %6, 5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5, 7 – 6, 4 (39-46 mmol/mol)
<p>* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşık DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır. APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.</p> <p>*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.</p>					

2.4. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet, dislipidemi ve hiperinsülinemi nedeniyle aterosklerozda hızlanmaya ve sonuçta makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Öte yandan nonokside glikoliz ve 8 serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkışı, yağ asit toksisitesi, lipid toksisitesi nedeniyle de mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (21).Diyabetin komplikasyonları 2'ye ayrılmaktadır. Bunlar akut komplikasyonlarve kronik komplikasyonlardır (22).

- Akut komplikasyonlar: Kendi arasında dörde ayrılır. Bunlar:
 - Diyabetik ketoasidoz(DKA)
 - Laktik asidoz
 - Hipoglisemi
 - Hiperosmolar non-ketotik koma
- Kronik komplikasyonlar: Kendi arasında ikiye ayrılır. Bunlar:
 - Makrovasküler Komplikasyonlar:
 - a) Serebral hastalık
 - b) Periferel Arter Hastalığı
 - c) Kardiyovasküler hastalık
 - Mikrovasküler Komplikasyonlar: Kendi arasında üçe ayrılır. Bunlar:
 - a) Diyabetik Retinopati
 - b) Diyabetik Nefropati
 - c) Diyabetik Nöropati

2.4.1. Akut Komplikasyonlar

2.4.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz(DKA) kaynağı insülin eksikliği, miyokard infarktüsü, travma ve infeksiyon gibi faktörlerdir. Kan ve idrarda keton artışı olmakla beraber hiperglisemi ve insülin seviyesindeki azalma ile karakterizedir (16). DKA belirtileri çok su içme, karın ağrısı, bulantı, kusma, sık idrara çıkma şeklinde kendini göstermektedir. DKA'nın fiziki muayene bulgularında ise taşikardi, hipotansiyon,

ağızda keton kokusu, takipne, kussmaul solunum, koma şeklinde görülmektedir (23).

2.4.1.2. Laktik Asidoz

Kanda laktat konsantrasyonunun artışı ile karakterize olup oksijen dağılımı ve kullanımını yetersizliğinde oluşan ağır seyredişli bir komplikasyondur (8).

2.4.1.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi, her biri ayrı ayrı olası zarara maruz bırakan, plazma konsantrasyonunun düştüğü ataklardır (24). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hipoglisemiyi, plazma glikoz konsantrasyonunun < 50 mg/dl olanları düşük hipoglisemi, ≤ 70 mg/dL olanları ise yüksek hipoglisemi riski tanımlamıştır (25). DM'li bireyde hipoglisemi nedenleri arasında karbonhidrat alımının yetersizliği, ağır egzersizler, alkol ve kan şekerini düşürücü ilaçların kullanılması, insülin ihtiyacının azalmasının fark edilmemesi sayılmaktadır (22, 26). Hipoglisemi sarsılma, sinirlilik ve kaygı, titreme, terleme, bulanık görme, açlık, mide bulantısı gibi belirtiler ile kendini göstermektedir (27).

2.4.1.4.Hiperosmolar non-ketotik koma

Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur. Tip 2 diyabetiklerde kan glikoz düzeyi yükselince keton üretimi gerçekleşmemektedir. Hiperosmolar nonketotik komada 600mg/dl kan glikozu ve dehidratasyondan kaynaklanmaktadır (28).Nedenleri arasında kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar, alkol, travma yer almaktadır (29).

2.4.2. Kronik Komplasyonlar

2.4.2.1. Makrovasküler Komplasyonlar

a). Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık (SVH) riskini kardiyak hastalıklar, hiperlipidemi, aterosklerozis, geçici iskemik atak öyküsü artırmaktadır (30). Diyabette ateroskleroz nedeniyle beyine kan akımını sağlayan damarlar değişikliğe uğrar ve hiperkoagülite yaratan faktörlerin yardımıyla trombüs oluşur (31).

b) Periferal Arter Hastalığı

Bu hastalığı sigara kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon arttırmaktadır (8,30). Genellikle alt ekstremitelerde ağrı ile kendini gösterip kullanıldıkça ağrıda artma istirahat ettikçe ağrıda azalma gözlenmektedir. Muayene sırasında deride incelme, kıllarda dökülme ve arterial nabızlarda azalma veya hiç alınamama görülebilmektedir (32).

c) Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık (KVH) hiperglisemi, lipit artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak gelişmekte ve hızla ilerlemektedir. Diyabetin varlığı ve süresi risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkları artırmakta ayrıca mikroalbuminüri olan diyabetlilerde daha fazla kardiyovasküler hastalık görülmektedir (33, 34).

2.4.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

A. Retinopati

Diyabetes mellitusta kronik hiperglisemiye maruziyet ve metabolik bozukluklar sonucunda gelişen inflamasyon, artmış oksidatif stres ve büyüme faktörlerinin salınımındaki bozukluklar, vücutta şiddetli olmayan fakat kronik bir inflamasyon tablosuna neden olmaktadır (35).Diyabetik retinopati taraması tip 1 diyabetlilerde, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde tanı anında yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Ayrıca gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır (13) Retinopatik lezyonlar;

1. non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR),
2. diyabetik makuler iskemi, makula ödemi
3. proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (33).

1.Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

a) Hafif-Orta Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Mikroanevrizmalar, muayeneye ilk tespit edilebilecek değişikliklerdir. Genellikle makulada ve orta retina katlarında izlenirler. Rüptüre olmalarıyla intraretinal hemorajiler gelişir. Hemoraji derin katlardaysa yuvarlak veya oval şekildeyken, sinir lifi tabakasında olurlarsa mum alevi şeklinde görülürler. İki kadrandan az venöz boncuklanma görülebilir (36).

b) Şiddetli-Çok Şiddetli Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Nonproliferatif DR (Non-PDR)'nin PDR'ye ilerleme riskini değerlendirebilmek için yapılmış bir sınıflamadır. Aşağıdaki özelliklerden birinin bulunmasıyla tanımlanır (4.2.1 kuralı):

- Dört kadranda şiddetli intraretinal hemoraji veya mikroanevrizma varlığı
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- Bir veya daha fazla kadranda intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA)

Bu özelliklerden iki veya daha fazlasının bulunması durumunda çok şiddetli Non-PDR olarak adlandırılır. Şiddetli Non-PDR'nin bir yıl içindeki PDR'ye ilerleme riski %15'tir. Bu kriterlerden ikisi mevcutsa bu risk %45'tir (37).

2. Diyabetik Makuler İskemi

Nonproliferatif DR'de görme keskinliğinde azalma sebeplerinden biri diyabetik maküler iskemidir. Retinal kapiller nonperfüzyon orta veya şiddetli Non-PDR ile ilişkilidir. Foveal avasküler zonda genişleme gözlenir. Foveal avasküler zonun çapı 1000 µm'nin üzerine çıkması santral görme kaybıyla ilişkilidir (38).

3. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retinadaki iskemi ve hipoksinin artmasıyla VEGF salınımı artar ve fibrovasküler süreç başlar. Fibröz doku üzerinde yeni damarlar gelişir. Damarların gerilemesiyle fibröz dokuda kontraksiyon gelişir ve bulunduğu bölgeler traksiyon uygular. Proliferatif DR, proliferasyonun yaygınlığına göre erken ve yüksek risk olarak

derecelendirilir. Diyabetik retinopati çalışmasında aşağıdaki bulgulardan birinin bulunması yüksek riskli PDR olarak tanımlanmıştır (39).

B.Nefropati

Mikroanjyopati sonucu böbrekte oluşan hasardır. Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi diyabettir ve genellikle diyabet hastalarının %40'ı renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (40, 41). Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörler diyabetik nefropatinin gelişimi iinrisk faktörleri arasındadır (42).

"Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölümü ile birlikte glomeruler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanmalıdır. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalı ve serum kreatinin düzeyi llerek GFR hesaplanmalıdır. Tarama ise tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez GFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin ilerleyişini görmek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık llmelidir (13, 43)." Diyabetik nefropati başlıca 5 dönem olarak incelenmektedir:

1.Dönem: Glomerüler hiperfiltrasyon evresi

Glomerüler filtrasyon hızı artmaktadır ve bu dönemde GFH 150 mg/dak büyük ise nefropati gelişme olasılığı yüksektir. Bu dönemde böbrekte büyüme görülebilmektedir (43-46).

2.Dönem: Sessiz evre (normoalbuminüri evresi)

Bu dönemde idrarda albumin normalden GFH normal veya yüksektir. Böbrek glomerüllerinde ve glomerül bazal membranında yapısal değişiklikler görülmektedir (43-46).

3.Dönem: Nefropati başlangıç evresi (mikroalbuminüri evresi)

Mikroalbuminüri nefropati tanısı ortaya çıkmadan önce tesbit edilebilmektedir. Bu evrede idrarla atılan albumin miktarı artma göstermektedir (44-46).

4.Dönem: Klinik nefropati evresi (makroalbuminüri evresi)

Bu evredeki hastalarda idrarda albumin miktarı artarken GFH azalma göstermektedir. Bu evrede diffüz ve nodüler glomerüloskleroz ve hastaların çoğunda hipertansiyon görülmektedir (44-46).

5.Dönem: Son dönem böbrek yetmezliği evresi

Kanda üre miktarı artmıştır ve diyaliz tedavisi gerekmektedir (46).

C. Nöropati

Nöropatinin gelişimine diyabetin süresi, hipertansiyon, kan şekeri regülasyonu ve oksidatif stres neden olmaktadır. Nöropati sınıflandırılmasında proksimal-distal sinirlerin, duyu, motor ve otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile olmaktadır (47). Nöropati;

- Periferik nöropati
- Otonom nöropati olmak üzere 2'ye ayrılır.

1.Periferik Nöropati

a. Distal nöropati

En yaygın görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır (13). Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale “eldiven-çorap” tarzı tutulum tipiktir. Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve eklem erozyonları; farkına varılmamış,tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları olarak tanımlanan nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir (13).

b. Fokal nöropatiler

Birden başlar ve genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilir(48).

c.Kraniyal mononöropatiler

Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı,diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur (48).

2. Otonom Nöropati

a.Kardiyak denervasyon sendromu

Kardiyovasküler refleksleri etkiler. Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, egzersiz toleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü ve ani ölüme neden olabilir (48).

b.Gastrointestinal nöropati

Mide boşalması gecikir (gastroparezi). Motilite azalarak yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir. Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikerek tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonunda bozulma olarak tanımlanan brittle diyabet gelişebilir. Kolon atonisi sonucu konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit,safra çamuru gibi gastrointestinal anormallikler görülebilir (48).

c.Genitoüriner nöropati

Eretil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas, mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon) görülebilir (13).

d.Hipogliseminin farkına varamama

Hipoglisemiye karşı hormon (epinefrin, glukagon, kortizol) yanıtı körelir (13).

e.Otonom disfonksiyon

Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığına yol açar (13).

2.5. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Deneysel bulgular, artan reaktif oksijen türlerinin oluşumunun ve zayıflayan antioksidan savunmanın bu karmaşık mekanizmaların temelini oluşturduğunu göstermektedir. Diyabetes mellitusta serbest radikal üretiminin artışı (hiperglisemi, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasının otooksidasyonu) sorbitol yolunun aktivasyonu, mitokondriyal oksidatif metabolizmadaki değişiklikler, hipoksi ve psödohipoksi,antioksidan enzim sistemlerinin etkisizleştirilmesi,antiokasidan maddelerin konsantrasyonlarının azalması vehiperglisemi oksidatif stresin kaynaklarıdır (49).

Hiperglisemide,artan plazma serbest radikal konsantrasyonunun nedenini açıklayabilecek birbiri ile bağlantılı pek çok yol vardır. Retina, lens, nöron ve endotel hücrelerinde yüksek glikoz konsantrasyonuna maruz kalınması sonucu intrasellüler sorbitol ve fruktoz artışı (sorbitol→polyol yolu aktivasyonu) olur (50). Sorbitol yolunda rol alan aldoz redüktaz, hücrede NADPH kullandığı için, NADPH depolarında azalmaya yol açar ve buna bağlı olarak çalışan nitrik oksit sentetaz ve glutatyon redüktaz enzim aktivitelerini azaltır. Azalan glutatyon redüktaz seviyesi, hidrojen peroksit tarafından hasara uğrayan endotel hücrelerinin sayısında artış meydana getirir. Oksidatif stres, NO sentez ve salınımını azaltmanın yanında NO'un etkilerini de inaktive ederek diyabetik hastalarda endotel hasarı ve bozulmuş vazodilatatör cevap mekanizmalarına neden olur (51). Hiperglisemi,insülin aktivitesi ve sensivitesini bozar ya da azaltır. Normalde, insülin hücrelere glikoz girişim ve

metabolizmasını düzenler, glikojenez ve yağ dokusunda lipolizi inhibe eder. İnsülin aktivitesinin bozulması insülin rezistansı ve hiperinsülinemiye neden olur. Oksidatif stresin önemli hedeflerinden biri de proteinlerdir (52). Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin astım, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, diyabet, nörolojik hastalıklar, miyokard infarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (53-57). Yapılan çalışmalarda artan serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin diyabetin ilerlemesinde rolü olduğu anlaşılmıştır (58-63).

Serbest radikallerinin oluşumu ve bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki denge oksidatif denge olarak isimlendirilmektedir(61). Oksidatif dengenin bozulmasındaki durum ise oksidatif stres olarak adlandırılmakta ve bu durum doku hasarı oluşmasına sebep olmaktadır (62-64). Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermektedir (61).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir (13, 43). Oksidatif strese duyarlı olan beta hücrelerindeki hasarın hipergliseminin toksik etkisinden kaynaklandığı bilinmektedir (59-61). Hidrojen peroksit, hidroksil radikaline dönüştükten sonra insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında önemli bir rol oynadığı araştırmacılar tarafından ortaya konmaktadır (64).

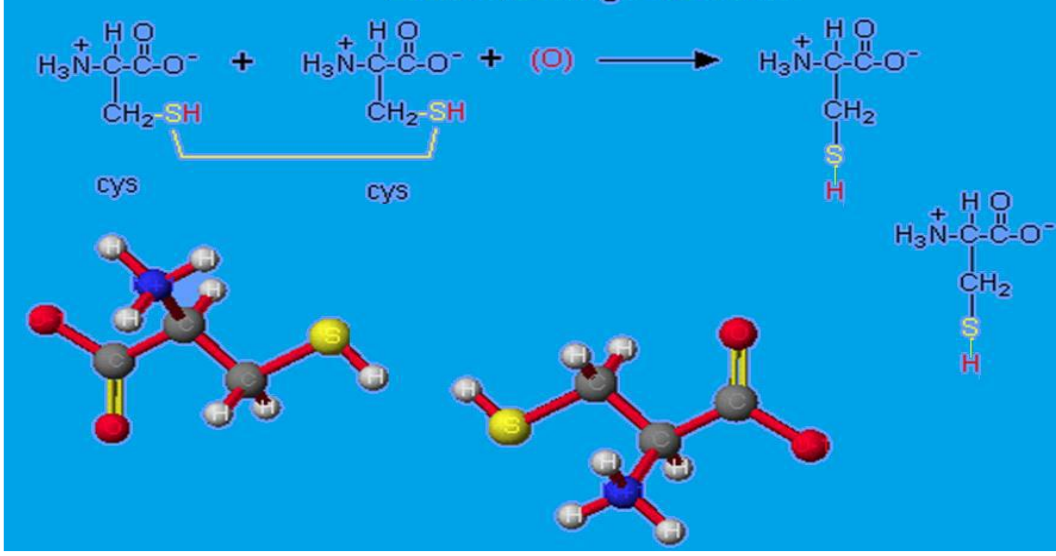
2.5.1. Tiyol-Disülfid

Tiyoller reaktif oksijen ürünlerinin sebep olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı korumak için serbest radikallerle reaksiyona girebilen ve karbon atomuna bağlı bir hidrojen ve sülfür atomundan oluşmuş fonksiyonel organik bir bileşiktir. Cıvayı bağladıkları için 'merkaptanlar' olarak adlandırılmaktadırlar (62) (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Tiyollerin gösterimi

Sülfidler eterlerin kükürt analoglarıdır. Disülfidler bitişik iki kükürt atomu içeren yapılardır. Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir (62, 63). Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri gibi oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak indirgenirken tiyol grupları okside olur (64). Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur (64) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Disülfid reaksiyonları

Tiyol ve disülfid gruplarının; proteinlerin yapılarını stabilize etmesi, protein ve enzim fonksiyonlarının regülasyonu, Na-K kanalında, taşıyıcılarda, reseptörlerde ve transkripsiyonda rollerinin olması biyolojik önemleri olduğunu gösterir (64).

Dinamik tiyol-disülfid dengesi; antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde büyük öneme sahiptir (64)

Tiyol/disülfid dengesini bozukluğu; diyabet(65,66), kardiyovasküler hastalıklar(67,68), malignite, romatoid artrit (58), kronik böbrek yetmezliği.parkinson, alzheimer, multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları (69) gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

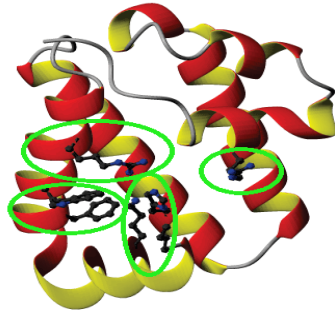
Geliştirilen kolay, güvenilir, duyarlı, ucuz, hızlı, yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahip, hem manuel hem de tam otomatik olarak çalışabilen, geniş kullanım alanı ve inovasyon potansiyeline sahip bu yeni yöntemler örneklerin;

- Nativ Tiyol [-SH]
- Disülfid [-S-S-]
- Total Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin saptanmasında ve
- Dinamik “-SH/-S-S-” homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tiyol-Disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilenken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir (56).

2.5.2. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi ağır metallerin albuminin N-terminaline bağlanmasını azaltır (70). Albüminin, yapısında iskemik dokularda üretilen özgür radikaller tarafından değişiklik meydana gelmiş haline “iskemi modifiye albumin”(IMA) denir. IMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok daha düşüktür. Bu durum IMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yöntemi geliştirilmiştir (71) (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. İskemi Modifiye Albuminin şematik gösterimi (71)

İskemi modifiye albümin düzeyine iskemik kalp hastalıkları başta olmak üzere, perinatal asfiksi, son dönem böbrek hastalığı gibi hastalıklarda arttığı bulunmuştur (72-75).

İMA iskemiden 3 saat sonra yükselmekte, 24 saate pik yapmakta ve günler sonra normal düzeyine inmektedir (76).

2.5.3. Seruloplazmin (Feroksidaz)

Seruloplazmin (Cp) insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup sağlıklı bireylerde dolasımdaki total bakırın yaklaşık %90- 95'i yapısında bulunur. Seruloplazmin (Cp), molekül ağırlığı 132 000dalton olan, her bir molekülünde 6 bakır atomu içeren ve %7- 8'i karbonhidrat olan bir glikoproteindir. Yapısındaki karbonhidrat içeriğini sialik asit oluşturur. Başlıca karaciğerde sentezlenen Cp aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteinidir. Seruloplazmin karaciğerde önce aposeruloplazmin olarak sentezlenir ve golgi organelinde 6- 7 bakır atomu bağladıktan sonra holoseruloplazmin olarak plazmaya salınır(77).

Seruloplazmin, ferroksidaz enzim aktivitesi olan bir plazma proteinidir. Demir (II) iyonlarını oksitleyerek demir (III)'e çevirir ve transferrine bağlanmasını sağlar. Böylece demir(II) iyonlarını sebep olacağı zararları etkilerden vücudu korumuş olur.

Seruloplazmin antioksidan özelliğe sahip bir metalloenzim olmasına rağmen artan seviyelerde vaskülopatik etkiyi teşvik eder. Plazmadaki bakırın yüzde 90' ından fazlası serüloplazminle birleşmiş durumdadır. Serüloplazmin karaciğer hücrelerindesentezlenir. Görevi, vücudun çeşitli hücrelerine bakır taşımaktır.

Patolojik durumlarda serüloplazmin miktarı yetersiz olabilir. Bu eksiklik kandaki serbest bakırın artmasına yol açar. Bakır çeşitli dokularda birikerek özellikle sinir dokusuna ve karaciğere (Wilson hastalığı) zarar verirsalınır (77).



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 11/04/2017 tarih ve 4/09 sayılı izni ile yapılmıştır. 17.04.2017 ve 31.01.2018 tarihleri arasında Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran toplam 266 (94 %35.3 erkek, 172 %64.7 kadın) birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bireylerden;

- 1. grup; 21 birey en az 10 yıldır diyabeti olup herhangi bir komplikasyonu olmayanlar
- 2. grup; 22 birey Diyabetik nefropatisi olan birey
- 3. grup; 69 birey Diyabetik nöropatisi olan birey
- 4. grup; 126 birey Diyabetik retinopatisi olan birey
- 5. grup ise 50 sağlıklı bireyde kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.1. Verilerin toplanması

Çalışma boyunca Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran bireylerden en az 10 yıldır diyabet hastası olup herhangi bir komplikasyonu olmayan ve diyabetik nefropatili bireyler çalışmaya dahil edildi. Nöroloji polikliniğine başvuran bireylerden diyabetik nöropatili bireyler çalışmaya dahil edildi. Göz polikliniğine başvuran bireylerden diyabetik retinopatili bireyler çalışmaya dahil edildi. Bu bireylerin yaş, cinsiyet, boy-kilo bilgileri, sigara kullanıp kullanmadıkları, kaç yıldır diyabet hastası oldukları, insülin kullanıp kullanmadıkları, ailedeki diyabet öyküleri araştırıldı. Dahiliye polikliniğine check-up amaçlı başvuran bireylerden kontrol grubu

oluşturuldu. Ayrıca bu bireylerin açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, albümin, gama glutamil transferaz (GGT), sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kolesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserit, total protein, insülin, hemogram parametreleri, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, tiyol-disülfid, iskemi modifiye albumin ve feroksidaz çalışıldı.

Kan numuneleri sabah 08:00-12:00 saatleri arasında antekübital venden, jel ayrıçlı biyokimya tüpüne alındı. Pıhtılaşmayı takiben 4000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Tiyol-disülfid, IMA ve feroksidaz için numune ayırma tüplerine ayrılan serum, çalışma yapılıncaya kadar sıfırın altında 80°C muhafaza edildi.

3.2. Tanı kriterleri

Açlık kan şekerinin veya 126 mg/dl üzerinde ise veya OGTT 2. saatte 200 mg/dl üzerinde kan şekeri ölçülmüş olanlara diyabet tanısı konuldu. Diyabetik nefropati tanısı koymak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte glomeruler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanır. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalı ve serum kreatinin düzeyi ölçülerek GFR hesaplanmalıdır. Hesaplanan GFR değeri 150 mg/dak büyük ise nefropati gelişme olasılığı yüksektir. Hasta takibe alınır ve ilerleyen dönemlerde hastalarda idrarda albümin miktarı artarken GFR hızı azalma gösterirse klinik olarak nefropati tanısı konuldu (79).

3.3. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler

Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde SYSMEX XN-1000 (Japan) otomatik kan sayım cihazında çalışıldı. Serum açlık glukozu, HbA1c hplc yöntemiyle, üre, kreatinin, albümin, GGT, sodyum, potasyum, AST, ALT, kolesterol, LDL, HDL.

trigliserit, total protein ölçümleri Beckman Coulter AU 2700 otoanalizöründe, Beckman Coulter test kitleri kullanılarak fotometrik metot ile rutin çalışma içinde ölçüldü. Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı test ölçümleri Beckman Coulter AU 2700 otoanalizöründe yapıldı. İdrar analizi Labumat II tam otomatik idrar analizöründe yapıldı. Alınan örneklerden tiyol-disülfid homeostazisi, IMA,feroksidaz Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni ve otomatik ölçüm yöntemi ile otomatik bir klinik kimya analizörü kullanılarak (roche, cobas501, mannheim, germany) belirlendi (45). Nativ tiyol (-SH) ve total tiyol(-SH+-S-S) direk ölçüldü, -S-S ve -S-S/-SH, -S-S/-SH+-S-S, -SH/-SH+-S-S sonuçları hesaplama ile elde edildi. Kanların hemolizli olanları çalışmaya dahil edilmedi.

3.3.1. Tiyol düzeyi ölçümü

Total ve serbest tiyol ölçümü için Erel ve arkadaşlarının “Modifiye Ellman Yöntemi” kullanıldı. Total ve serbest tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), serbest tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1')] farklı iken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat (NaBH₄) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlandı ve kullanıldı. R1', son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek hazırlandı. Reaktif 6 ay +4°C'de saklanabilir özellikteydi. Reaktif 2 (R2), hem total tiyol hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (son konsantrasyonu 10 mM), 1000 ml Tris tamponda, 100 mM ve pH 8.2'de çözülerek hazırlandı. Bu reaktif +4°C'de 6 ay stabildi. Reaktif 3 (R3)'de hem

total hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 ml metanol içinde çözülerek DTNB'nin son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde hazırlanarak taze olarak kullanıldı.

Total ve serbest tiyol ölçüm prensibi: Total tiyol ölçümü için 10 µl R1 (serbest tiyol ölçümü için 10 µl R1 kullanılır) ile 10 µl numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak. İkinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı (22). Total ve serbest tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1 cm-1 kullanıldı. Disülfid düzeyi, (total disülfid-serbest disülfid)/2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak verildi (62).

3.3.2. IMA Ölçümü

Albuminin N terminal ucunun geçiş metallerini (kobalt, nikel, bakır) bağlar ve iskemik durumlarda, kobaltın albümine bağlanması azalır. Albuminin bu modifiye haline iskemi modifiye albümin (IMA) denir. Bu çalışmada serum IMA düzeyi, albumin kobalt bağlama testi ile ölçüldü. Hasta serumu, kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. Bu süreçte kobaltın albümine bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra ditiyotritol (DTT) eklenerek karıştırıldı ve DTT'nin albumine bağlanmamış kobalt ile renkli bir kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Birimi IU/ml'dur (62).

3.3.3. Feroksidaz Ölçümü

Seruloplazminin biyolojik substratı demir iyonlarıdır, ancak o-dianizidin ve p-phenylenediamine (ppd) gibi başka substratları da vardır. Bu çalışmada serum feroksidaz aktivitesi o-dianizidinin oksitlenmesi esasına göre ölçülmüştür. Seruloplazmin feroksidaz aktivitesi pH:5.1 değerinde en yüksektir ve serum bu pH değerindeki asetat tamponu ile karıştırılır. Daha sonra o-dianisidine eklenir. O-dianiside feroksidaz tarafından oksitlendikçe renk oluşur ve 460 nmde kinetik olarak ölçülür. Daha sonra enzim aktivitesi hesaplanır. Birimi IU/L'dir (62).

3.4. İstatistiksel İncelemeler İçin Kullanılan Gereçler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) ve Windows 10 Home Single Language programı ile yapılmıştı. Değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak kontrol edildi. Nominal verilerin analizi, Pearson'in ki-kare testi veya Fisher'in kesinlik testi kullanılarak yapıldı. Veriler, tek yönlü varyans analizi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum) yanı sıra gruplarda varyans homojenitesi sağlanamayan durumlarda Games-Howell çoklu karşılaştırma testi, gruplarda varyant homojenitesi sağlanan durumlarda Hochberg's GTZ testi, tukey testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

3.5. Araştırmanın Etik İlkeleri

Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya kabul edilen hastalardan sözlü ve yazılı tıbbi onam alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve ayrıldıkları takdirde alacakları sağlık hizmetlerinde bir aksama olmayacağı anlatılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların 94'ü (%35,3) erkek, 172'si (%64,7) kadın olmak üzere toplamda 266 kişiydi. Yaş değişkeni (tablo 2.1.) açısından, sadece 3. grubun yaş ortalaması 4. ve 5. gruptan yüksek bulunmuş olup diğer gruplar arasında bir fark bulunmadı ($p < 0.001$). Gruplar arasında boy, kilo, vki, sistolik basınç, diyastolik basınç, insülin kullanma süresi, diyabet süresi açısından bir fark bulunmadı.

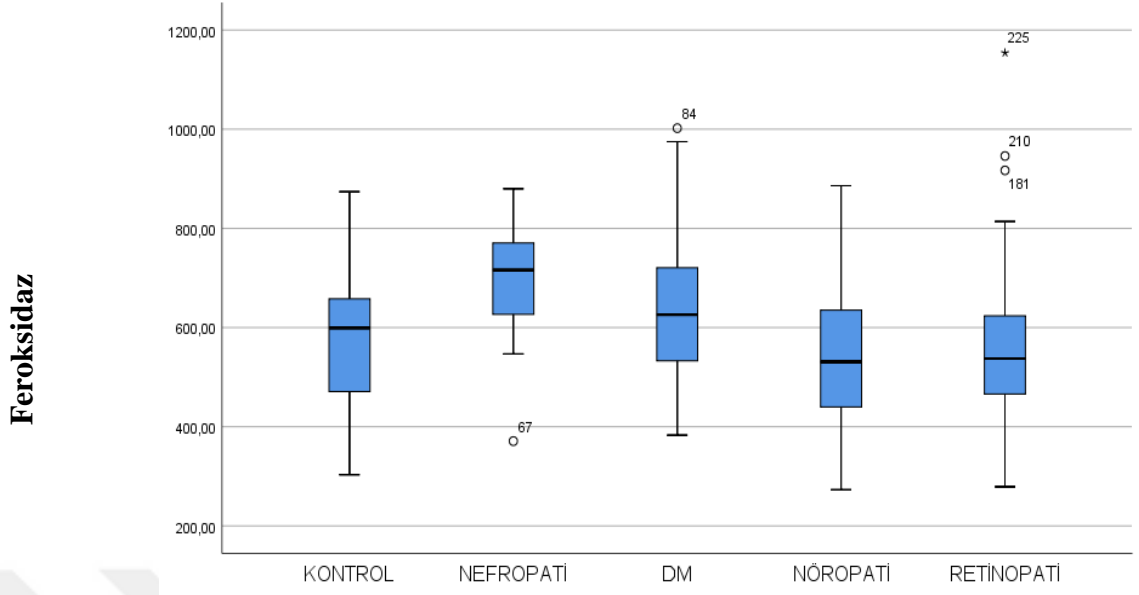
Tablo 2.1. Grupların klinik demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	GRUPLAR					p-değeri	Çoklu Karşılaştırmalar Grup (p)
	DM (1) Ort±S.S.	Nefropati (2) Ort±S.S.	Nöropati (3) Ort±S.S.	Retinopati (4) Ort±S.S.	Kontrol (5) Ort±S.S.		
Yaş (yıl)	55.9±12.	60.7±9.8	64.7±9.7	58.±8.9	54.7±13.3	<0.001	3-5(0.001) 3-4(<0.001)
Boy(cm)	161,8±13	158, 9±11, 4	163, 0±7, 6	163, 0±8, 0	167, 1±11, 0	0.14	
Kilo(kg)	80.6±14	80.3±18, 0	85, 5±13, 6	80.5±14, 8	83, 8±20.3	0.35	
VKI	31,2±6,8	31, 7±6, 2	32, 2±5, 1	30.3±5, 8	29, 9±5, 9	0.207	
Sistolik kan Basıncı (mm Hg)	140±20.9	149, 5±27,8	-	143,5±12,1	136, 6±37, 2	0.591	
Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)	82, 2±14	81, 8±15, 0	-	82, 1±21, 5	666, 6±32, 0	0.339	
Diyabet süresi (yıl)	12, 8±2, 6	11, 5±5, 2	10.2±7, 9	11, 8±7, 0		0.458	
İnsülin kullanma süresi (yıl)	6, 6±5, 6	5, 6±4, 7	7, 5±8, 1	6, 8±6, 2		0.801	

Tablo 3.1. Çalışma gruplarının tiyol-disülfid, IMA ve feroksidaz parametrelerin karşılaştırılması

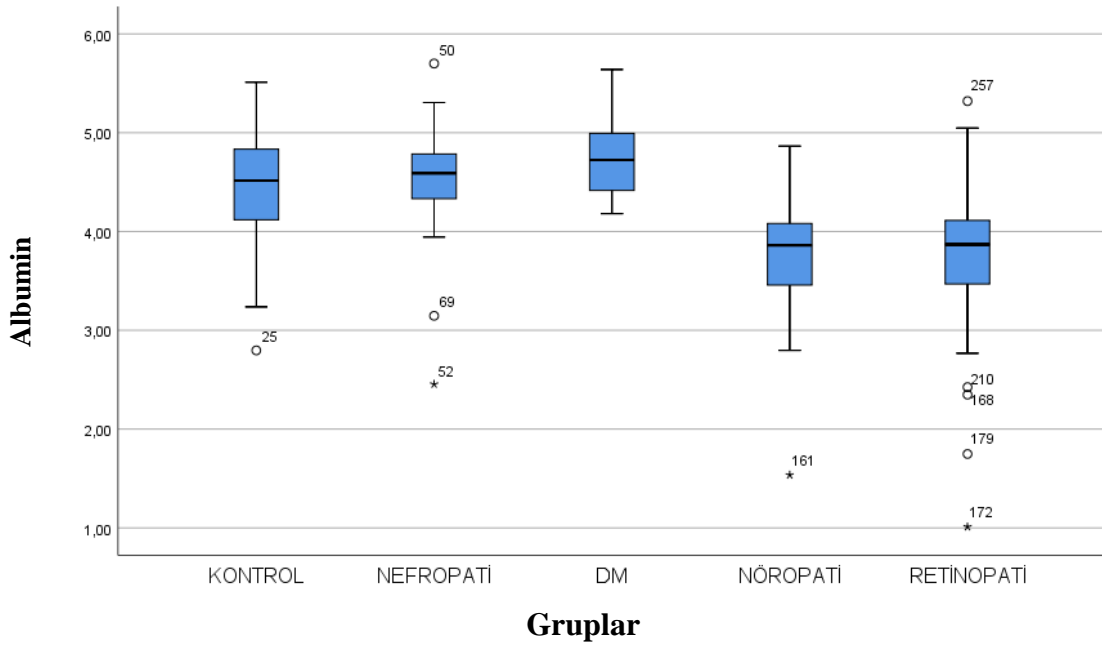
Değişken	GRUPLAR					p-değeri	Çoklu Karşılaştırmalar Grup (p)
	DM (1) Ort±S.S.	Nefropati (2) Ort±S.S.	Nöropati (3) Ort±S.S.	Retinopati (4) Ort±S.S.	Kontrol (5) Ort±S.S.		
Feroksidaz (µmol/L)	641.1±180	693.3±114.4	543.2±140.8	554.6±138.2	588.8±138.2	<0.001	2-3(<0.001) 2-4(<0.001)
Albumin (g/dL)	4.7±0.3	4.4±0.6	3.7±0.5	3.7±0.6	4.4±0.5	<0.001	1-3(<0.001) 1-4(<0.001) 2-3(<0.001) 2-4(<0.001) 3-5(<0.001) 4-5(<0.001)
IMA(IU/ml)	0.5±0.1	0.8±0.4	1.2±0.2	1.1±0.3	0.8±0.3	<0.001	1-3(<0.001) 1-4(<0.001) 2-3(<0.001) 2-4(0.001) 5-3(<0.001) 5-4(<0.001)
Nativ_tiyol (-SH)(µmol/L)	395.1±55.9	365.6±99.8	379.6±71.5	324.9±70.7	376.9±76.8	<0.001	1-4(0.001) 3-4(<0.001) 4-5(0.001)
Disülfid/Nativ tiyol (SS-SH) (%)	5.2±3.7	6.1±5.2	4.0±2.5	9.0±5.1	4.8±2.6	<0.001	1-4(0.002) 3-4(<0.001) 4-5(<0.001)
Disülfid/Total tiyol (%)	4.5±2.9	5.1±3.7	3.6±2.1	7.3±3.5	4.3±2.1	<0.001	1-4(0.001) 2-4(0.009) 3-4(<0.001) 4-5(<0.001)
Nativ tiyol/total tiyol (%)	90.8±5.8	89.7±7.4	92.7±4.2	85.2±7.0	91.3±4.2	<0.001	1-4(0.001) 2-4(0.009) 3-4(<0.001) 4-5(<0.001)
Disülfid (-SS)(µmol/L)	20.7±14.5	19.7±11.7	14.7±8.9	27.6±13.5	17.7±9.5	<0.001	4-3(<0.001) 4-5(<0.001)
Total tiyol (µmol/L)	433.9±67.5	405.0±102.1	409.1±75.1	380.2±72.2	412.4±82.1	0.015	4-1(0.005) 4-3(0.018) 4-5(0.018)

-SH: Nativ Tiyol., -SS: Disülfid (-SH)+(-S-S-) :Total Tiyol IMA:İskemi Modifiye Albumin Disülfid/Nativ tiyol:(SS-SH)

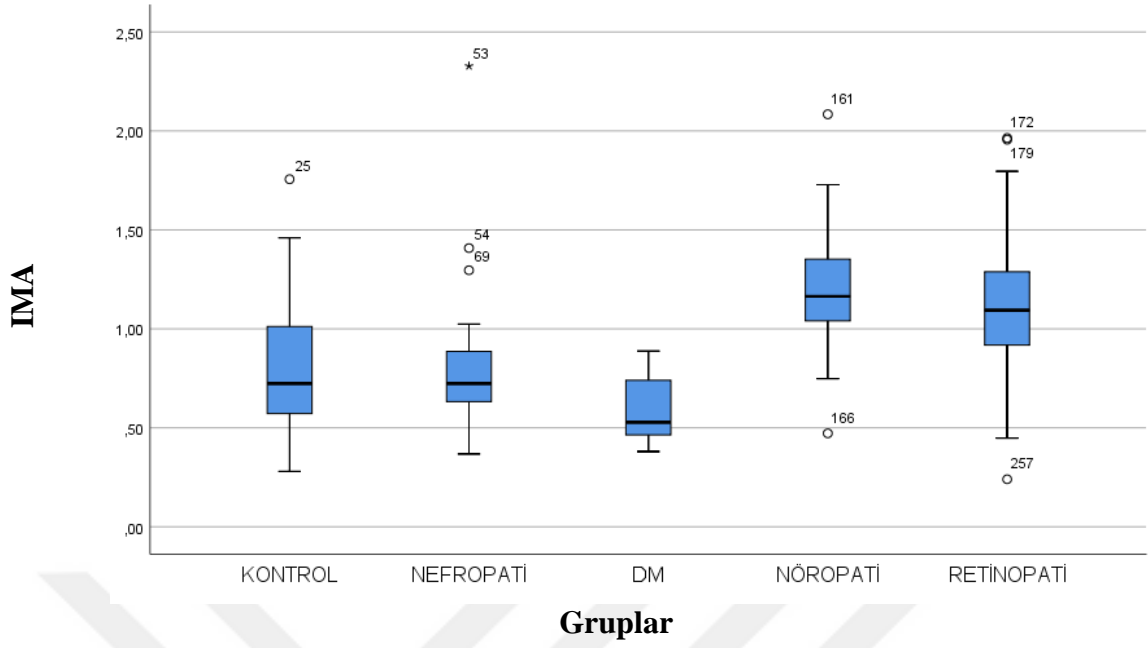


Gruplar

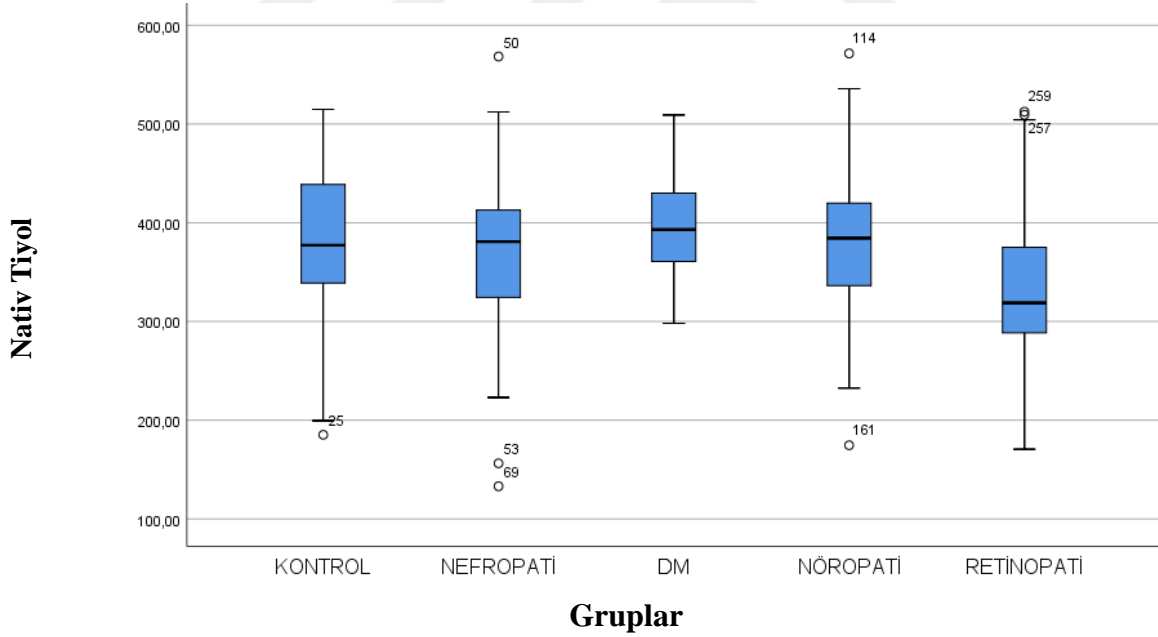
Şekil 4.1. Gruplar arası feroksidaz düzeyinin karşılaştırılması



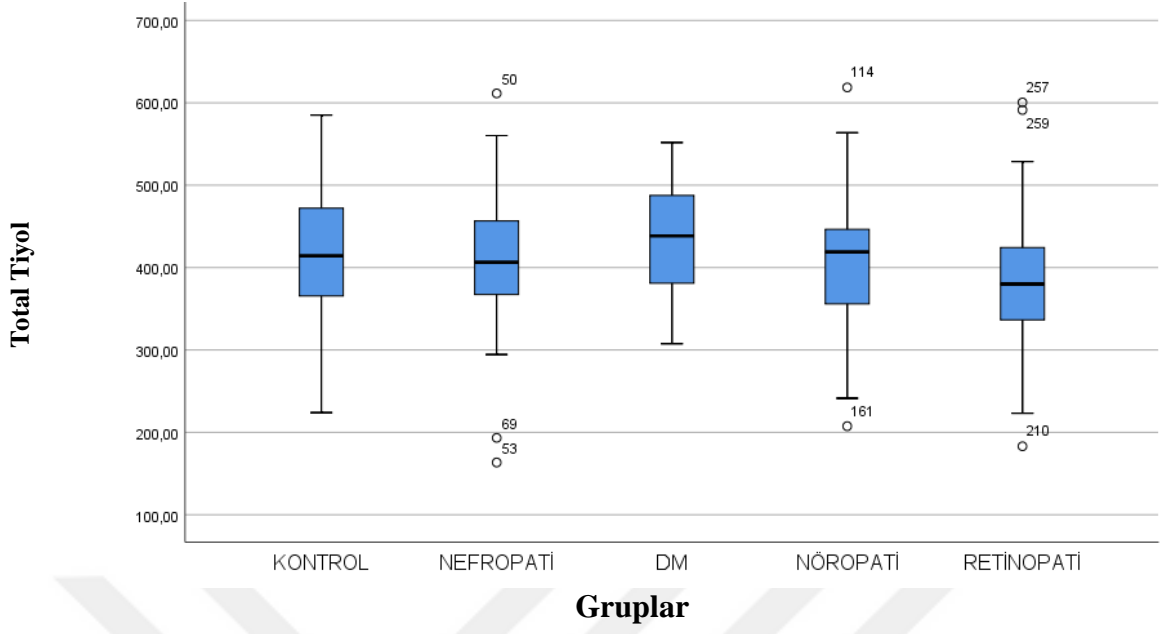
Şekil 5.1. Gruplar arası albumin değerlerinin karşılaştırılması



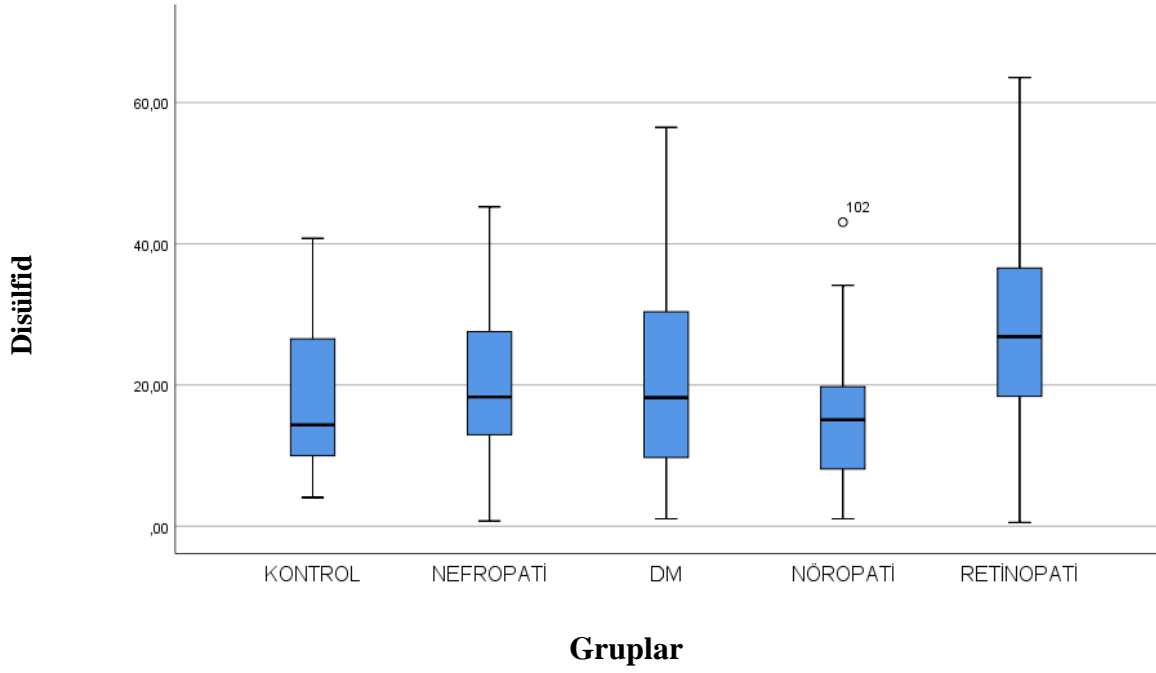
Şekil 6.1. Gruplar arası IMA değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 7.1. Gruplar arası nativ tiyol değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 8.1. Gruplar arası total tiyol değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 9.1. Gruplar arası disülfid değerlerinin karşılaştırılması

Tiyol disülfid parametrelerinden elde edilen veriler tablo 3.1.'de ve şekil 4.1.-9.1. 'da gösterilmiştir. Feroksidaz aktivitesi 2. grupta, 3. ve 4. gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bunun haricindeki gruplarda feroksidaz açısından farklılık bulunmamıştır. Albumin 3. ve 4. grupta, 1., 2. ve 5. gruptan daha düşük, bulunmuştur. IMA düzeyleri 3. ve 4. grupta 1., 2. ve 5. gruptan daha yüksek bulunmuştur. Nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol 4. grupta 1., 3. ve 5. gruptan daha düşük bulunmuştur. isülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol 4. grupta 1., 2., 3. ve 5. gruptan daha yüksek bulunmuştur. Disülfid 4.grupta, 3. ve 5. gruptan yüksek bulunmuştur. Total tiyol 4. grupta 1., 3. ve 5. gruptan düşük bulunmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar						Çoklu karşılaştırma
	DM (1) Ort±S.S.	Nefropati (2) Ort±S.S.	Nöropati (3) Ort±S.S.	Retinopati (4) Ort±S.S.	Kontrol (5) Ort±S.S.	p-değeri	Grup (p)
HCT (%)	41.7±4.8	42.5±5.6	42.4±4.6	41.0±3.4	42.6±3.9	0.167	
HGB (g/L)	13.4±1.8	13.5±2.1	14.1±1.7	13.6±1.3	13.9±1.7	0.240	
LYM (10e3/uL)	2.8±0.8	2.6±0.8	2.4±0.7	2.7±0.8	2.3±0.7	0.017	1-5(0.033) 1-3(0.046) 4-3(0.009) 4-5(0.008)
MONO (10e3/uL)	0.5±0.1	0.5±0.1	0.6±0.1	0.5±0.1	0.9±2.8	0.485	
MPV (fL)	9.7±1.9	10.6±0.9	10.3±0.7	10.6±1.0	10.0±0.6	<0.001	4-1(0.003) 4-5(0.009)
NEU (10^9/L)	4.1±1.0	4.6±1.4	5.3±6.9	4.2±1.3	4.1±1.3	0.369	
NLO	1.5±0.5	2.0±1.0	2.4±2.9	1.6±0.5	1.9±1.0	0.017	3-1(0.018) 3-4(0.001)
P_LCR	27.2±6.1	30.6±7.2	27.5±6.3		25.6±4.9	0.230	
PCT (%)	0.2±0.0	0.3±0.0	0.3±0.0	0.2±0.0	0.2±0.1	0.668	
PDW (fL)	11.7±1.6	13.0±2.4	12.0±2.1	13.0±2.3	11.4±1.2	<0.001	4-1(0.003) 4-5(<0.001)
PLO	109.0±32	114.3±48	133.8±59	105.5±34	123.8±39	0.002	3-4(0.001)
PLT (10^3/L)	290.1±68	291.3±67	293.9±73	273.8±70	277.7±66	0.399	
RDW (%)	13.2±1.0	13.8±1.5	13.6±1.2	13.7±2.6	13.4±1.4	0.637	
WBC (10^9/L)	7.3±1.5	8.0±1.5	7.9±2.2	7.8±2.0	7.2±1.6	0.244	

WBC :Lökosit HCT :Hematokrit HGB : Hemoglobin RDW :Kırmızı Kan Hücreli Dağılım GenişliğiPLT :Trombosit, Platelet PCT :Prokalsitonin LYM: LenfositMONO :Monosit NEU :Nötrofil NLO:Nötrofil Lenfosit Oranı PLO:Platelet Lenfosit Oranı MPV :Ortalama Trombosit Hacmi PDW : Trombosit Dağılım Genişliği

Biyokimyasal parametrelerden elde edilen veriler tablo4.1.' de verilmiştir PLO 3.grup da 4. gruptan daha yüksek bulunmuştur. MPV değeri için ise, 4. grup 1. ve 5. gruptan daha yüksek bulunmuştur. PDW değeri için ise, 4.grup 5. ve 1. gruptan daha yüksek bulunmuştur. LYM değeri için 3. ve 5. gruplar 1. ve 4. gruplardan düşük bulunmuştur. NLO değeri için ise, 3. grup 1. ve 4. gruptan yüksek

bulunmuştur. Bunun haricindeki değişkenlerde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 5.1. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	GRUPLAR					p-değeri	Çoklu Karşılaştırmalar Grup (p)
	DM (1) Ort±S.S	Nefropati (2) Ort±S.S.	Nöropati (3) Ort±S.S.	Retinopati (4) Ort±S.S.	Kontrol (5) Ort±S.S		
Glukoz (mg/dL)	151.7±71.7	205.9±79.2	188.0±96.9	174.6±70.7	99.2±23.3	<0,001	5-2(<0,001) 5-3(<0,001) 5-4(<0,001)
HbA1c (%)	7.5±2.4	9.9±1.6	8.7±6.6	8.1±1.7	5.5±0,7	<0,001	5-2(<0,001) 5-3(0,001) 5-4(0,007)
HDL(mg/dL)	50.2±12.2	49.1±12.4	45.6±10.6	46.6±14.3	50.2±15.2	0.296	
Kolesterol (mg/dL)	191.9±38.8	241.9±45.8	204.2±44.8	209.8±35.8	198.1±41.9	<0,001	2-1(<0,001) 2-3(<0,001) 2-5(<0,001)
LDL (mg/dL)	106.9±27.4	146.8±35.2	120.1±35.0	126.5±30.2	116.9±37.4	<0,001	1-2(0,001)
Trigliserid (mg/dL)	158.4±10	229.7±10	216.3±111.1	190.2±111.1	176.5±82.2	0.053	
Aterojenik İndeks	3.5±2.9	5.3±3.7	4.9±2.7	4.5±3.1	3.9±2.4	0.146	
Kreatin (mg/dL)	0.8±0.1	1.0±0.4	0.9±0.4	0.8±0.3	0.9±0.3	0.158	
Üre (mg/dL)	33.0±13.7	45.6±24.6	35.4±16.7	38.4±15.6	38.3±23.6	0,162	
GGT (U/L)	28.3±20.6	38.2±21.7	35.2±34.7	27.6±28.8	28.9±15.6	0.302	
ALT (U/L)	20.2±10.4	22.2±10.8	21.2±13.9	21.5±14.1	21.6±11.2	0.988	
AST (U/L)	19.6±6.4	22.7±9.0	23.0±17.2	19.5±8.7	23.7±15.1	0,224	
Na (mmol/L)	138.3±2.3	138.2±2.0	138.1±3.4	139.2±2.7	139.3±1.9	0.036	
K (mmol/L)	4.5±0.3	4.6±0.5	4.4±0.3	4.4±0.3	4.3±0.3	0.068	

HbA1c:Glikolize hemoglobin LDL:Düşük Dansiteli LipoproteinliGGT:GlutamilTransferaz Na:Sodyum K:Potasyum AST:Aspartat Aminotransferaz ALT:Alanin Aminotransferaz HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Biyokimyasal parametrelerden elde edilen veriler tablo5.1.'de verilmiştir. Glukoz, 5. grupta 2., 3. ve 4. gruptan daha düşük bulunmuştur. tGFH için 3. grup 1. ve 4. gruptan daha düşük bulunmuştur. Kolesterol için ise 2. grup 1., 3, 5. gruptan daha yüksek bulunmuştur. LDL için ise, 1. grup 2. gruptan düşük bulunmuştur. Sedim ise, 2. grup 1., 3., 4. ve 5. gruptan daha yüksek bulunmuştur. HbA1C için ise 5. grup 2., 3. ve 4. gruptan daha düşük bulunmuştur. Bunun haricindeki değişkenlerde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 6.1. Korelasyon grafiği

	feroksidaz	IMA	Naiv tiyol	Total tiyol	disülfid	Disülfid/ naiv tiyol	disülfid/ total tiyol	Naiv tiyol/ total tiyol	PLO	NLO	
Yaş	r p	-,028 ,653	,072 ,246	-,089 ,154	-,099 ,114	-,043 ,491	-,014 ,823	-,017 ,780	0,17 ,780	,177 ,005	,109 ,086
VKİ	r p	-,035 ,605	-,042 ,536	,077 ,250	,095 ,158	,055 ,411	,020 ,771	,016 ,815	-,016 ,815	-,041 ,540	,012 ,860
HbA1C	r p	-,013 ,848	,136 ,044	-,060 ,378	-,060 ,381	,002 ,972	,018 ,789	,017 ,803	-,017 ,803	-,021 ,761	,040 ,568
Atorejenik indeks	r p	,021 ,738	,082 ,199	-,061 ,339	-,035 ,583	,081 ,203	,107 ,093	,102 ,108	-,102 ,108	-,128 ,046	,068 ,290
Albumin	r p	,240 ,000	-,890 ,000	,696 ,000	,703 ,000	,044 ,483	-,229 ,000	-,220 ,000	-,220 ,000	-,102 ,112	,123 ,055

IMA:İskemi modifiye albümin, VKİ:Vücut kitle indeksi , HbA1c: Glikoz hemoglobin NLO:Nötrofil Lenfosit oranı PLO:Platelet Lenfosit oranı
Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterir.p değeri küçüldükçe istatistiksel olarak anlamlı farklılığın kanıtı artar.

Değişkenler arasında korelasyon ilişkisi incelendiğinde (tablo 6.1.), yaş ile PLR arasında ($p=0,005$, $r=,177$) ve HbA1C ile IMA arasında pozitif korelasyon, atorejenik indeks ile PLR arasında ($p=0,046$, $r=-,128$) negatif korelasyon, saptanmıştır. Bunun haricindeki değişkenler arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Son yıllarda hızla artan dünyada hızla artan diyabet artan morbidite ve mortalite oranlarının yanı sıra sağlık harcamalarında da ciddi artışa sebep olmaktadır. Diyabetli hasta sayısındaki artış beraberinde diyabetin komplikasyonlarında da artışı getirmektedir. Bu komplikasyonların gelişiminde, özellikle hiperglisemi, doku hasarı ve oksidatif strese neden olarak önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetin komplikasyonları artmış metabolik stresin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. Oksidatif stresin artması diyabetin komplikasyonlarına sebep olan yapısal ve işlevsel hasarın oluşmasına neden olmaktadır (80). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artması ve onların detoksifiye eden vücuttaki antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulmasıdır.

Tiyol bileşikleri, hem geri dönüşlü hem de geri dönüşü olmayan şekillerde oksidasyona açık ve oksidatif stres ile ilişkili moleküllerdir ve antioksidan savunma sisteminin bir parçasını oluşturur (59). Proteinlerin sülfhidril gruplarının oksidasyonu, protein oksidasyonunun erken bir göstergesi olarak kabul edilir (60). Proteinlerin oksidasyonu, proliferasyon, apoptoz , inflamasyon ve redoks sinyalleri dahil olmak üzere hücrel tepkiler için çok önemlidir. Oksitlenmiş tiyol proteinlerin

aşırı üretimi artmış oksidatif stresi gösterir. Spesifik protein ara bileşiklerinin geri dönüşümlü oluşumu, redoks sinyalleşmesinin transdüksiyonu için önemli bir mekanizma olarak kabul edilir ve birçok önemli hücrel işlemin düzenlenmesine hizmet eder. Bununla birlikte, proteinlerin aşırı üretimi, potansiyel olarak hücre ölümüne yol açan oksidatif stresin bir göstergesidir. Bu nedenle, hücrel sülfhidril homeostazındaki, özellikle spesifik düzenleyici proteinlerin kararlı durumdaki yapılan değişikliklerin, dengeyi hücre sağkalımından hücre ölümüne kaydırıldığı, çeşitli yollarda sinyallemeyi modüle ettiği gösterilmiştir (81).

Bu çalışma hastalarda diyabetik mikrovasküler komplikasyonların meydana gelmesinde tiyol disülfid dengesinin ve diğer oksidatif stres belirteçlerinin rolünü araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bizim literatür araştırmalarımıza göre ilk defa bu çalışmada diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar bir arada incelenerek tiyol/disülfid dengesi, IMA düzeyi ve feroksidaz aktivitesinin rolü araştırılmıştır.

Organizmada proteinler uzun süre yüksek miktarda glukoza maruz kalırlarsa glukoz hızla proteinlerin aminogruplarına non-enzimatik yolla bağlanır. Glikozillenmiş proteinler otooksidasyona uğrar ve bu sırada serbest radikaller üretilir (80, 85). Diyabetik retinopati gelişme riski ayrıca kötü glisemik kontrol ve diyabetin süresi ile de artış göstermektedir. Uçgun ve ark. yaptıkları çalışmada 25 proliferatif diyabetik retinopatili hasta (PDR grubu), 25 nonproliferatif diyabetik retinopatili hasta (NPDR grubu) ve 25 diyabetik olmayan sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 75 kişiyi çalışmaya dahil etmişler ve diyabetik hastalarda serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma arasında oluşan dengesizliğin diyabetik retinopatinin ilerlemesinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Yine diyabetik hastalarda iyi kan şekeri ve lipid regülasyonunun yanı sıra antioksidan vitamin ve mineral

tedavisiyle diyabetik retinopati gelişiminin geciktirilebileceğini ileri sürülmüşlerdir (66). Gül pamuk ve ark. çalışmalarında retinopatili diyabetik bireylerde, retinopatisi olmayan diyabetik bireylere göre nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol–total tiyol oranını azalmış, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve İMA düzeyini artmış olarak bulmuşlardır (97). Turk ve ark. diyabetik retinopatili hastalarda serum İMA düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (87). Tüm bu sonuçlar bizim yaptığımız mevcut çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Mevcut çalışmamızda da İMA düzeyi ve tiyol/disülfid dengesi disülfid lehine retinopatili grupta artmış bulunmuştur. Dolayısıyla tiyol/disülfid dengesi ve albümin oksidasyonu yani protein oksidasyonu diyabetik retinopati oluşumunda önemli rol oynadığı görülmektedir. Retinopatili grupta kontrol grubuna kıyasla artmış İMA ve azalmış tiyol seviyeleri oksidatif stresin retinopati gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda retinopatili grupta kontrol grubuna kıyasla glukoz ve HbA1c değerlerinin artmış bulunması bu grubun kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığını göstermektedir. Tschöpe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda trombositlerin büyük ve glikoprotein membran reseptörlerinin fazla olduğunu buna bağlı olarak trombosit aktivasyonunun arttığını göstermiştir (88). Retinopatili grupta, MPV ve PDW değerleri en az on yıldır diyabet hastası olan gruptan ve kontrol grubundan yüksek bulunması artmış kan glukozu ve bazı glukoz metabolitlerine bağlı gelişen osmatik şişmeye bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diyabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (2). Diyabetik nöropati nöropatilerin en sık formu olup nontravmatik amputasyonların en sık nedenidir. Birçok çalışmada patofizyolojide oksidatif

stresteki artış sinyal ileti yollarındaki hasarlanma gösterilmiştir. Vural ve ark. çalışmalarında hem diyabetik hem de non-diyabetik polinöropatili hastalarda, diyabetik ve sağlıklı kontrollere göre tiyol-disülfid dengesinin disülfid lehine bozulduğunu bildirmişlerdir (89). Mevcut çalışmamızda feroksidaz aktivitesinin nöropatili grupta nefropatili gruba göre azalmış olması IMA düzeyinin nefropati ve kontrol grubuna göre artmış olması diyabetik nöropatili bireylerin nefropatili ve sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla oksidatif strese maruz kaldığını göstermektedir. Yine nöropatili grubun nativ tiyol, nativ tiyol/total tiyol düzeylerinin retinopatili gruba göre yüksek olması ve disülfid/nativ tiyol, disülfid /total tiyol, disülfid düzeylerinin ise retinopatili gruba göre düşük olması ise diyabetik nöropatili bireylerin diyabetik retinopatili bireylere kıyasla daha az oksidatif strese maruz kaldığını göstermektedir. NLO değeri ise nöropatili grupta en az 10 yıldır DM hastası olan gruptan ve retinopatili gruptan yüksek bulunması diyabetik nöropatinin gelişiminde artmış inflamasyonun da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Glukoz ve HbA1c seviyeleri ise nöropatili grupta kontrol grubundan yüksek bulunması bu grubun da kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığını göstermektedir.

Mertoglu ve ark. yaptıkları çalışmada NLO'ı; IGT (bozulmuş glukoz toleransı olanlarda, yeni diyabet tanısı alanlarda ve önceden bilinen diyabetli kişilerde NGT (normal glukoz toleransı) olanlara kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine NLO önceden bilinen diyabeti olanlarda IGT olanlara ve yeni tanı diyabetiklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. PLO OGTT yapılan gruplarda, NGT olanlardan IGT olanlara ve diyabetik gruplara doğru gittikçe azalan bir seyir izler şekilde bulunmuştur. Yani glukoz toleransı bozuldukça PLO azalan bir seyir izlemektedir.

Ancak PLO değerinin prediyabetik dönemde ve diyabetin erken dönemlerinde azalırken ilerleyen dönemlerinde arttığını ileri sürmüşlerdir (90).

Ateş ve ark. yaptığı çalışmaya göre ise Tip 1 diyabetli hastalar kontrol grubuna göre disülfidi daha yüksek ve tiyolü ise daha düşük bulmuşlardır (66). Ergin ve ark. yaptıkları çalışmada nativ tiyol ve total tiyol düzeylerini tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı gruptan daha düşük, disülfid, disulfid/nativ tiyol ve disulfid/total tiyol düzeylerini ise daha yüksek bulmuşlardır (91). Yine, disülfid düzeylerini diyabetik komplikasyonu olan grupta komplikasyonu olmayan diyabetik gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Dolayısıyla diyabetik komplikasyonların gelişiminde bozulmuş tiyol/disülfid dengesinin rolünü göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada nefropati, retinopati, nöropati gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olan bireylerin tümü tek grupta toplanmış ve az sayıda birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olan bireyler komplikasyonun tipine göre ayrı gruplandırılmıştır.

Ceriello ve arkadaşları hastaların plazma total tiyol düzeylerini diyetle takip edilen veya oral antidiyabetik alan tip 2 DM oluşan grup ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmış ve diyabetik grupta plazma tiyol konsantrasyonunu anlamlı derecede düşük bulmuştur (92). Yine Collier ve ark. plazma tiyol düzeylerinin de Tip 2 DM'li hastalar azaldığını bulmuştur (93).Yine tip 1 diyabetik bireylerde yapılan bir çalışmada hasta grubunda nativ ve total tiyol düzeyi düşük iken disulfid düzeyi, disulfid/nativ tiyol oranı,ve disulfid/total tiyol oranı yüksek olarak bulunmuştur (66). Başka bir çalışmada prediyabetik hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/ total tiyol oranı daha düşük iken disulfid, disulfid/nativ tiyol ve disulfid/total tiyol oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (67).

Ozler ve ark. gestasyonel diyabetik gebelerde nativ tiyol düzeyini sağlıklı gebelere kıyasla düşük olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada diyabetik annelerin bebeklerinde kord kanında disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/ total tiyol oranı artmış iken nativ tiyol/total tiyol oranı azalmış olarak bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada NLO ve PLO değerleri GDM olan gebelerle non-GDM'li gebeler kıyaslandığında benzer bulunmuştur. Ancak MPV değeri GDM'lu grupta sağlıklı gebelere kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur (95).

Mertoglu ve ark. yaptıkları çalışmada 50 g glukoz yükleme testi (GYT) sonucu pozitif olan gebelerin, glukoz yüklemesi sonrası öncesine kıyasla nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol azalmış, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol , total tiyol değerleri artmış olarak bulunmuşlardır. Ancak GYT negatif gebelerin glukoz yükleme öncesi ve sonrası bu değerleri kıyaslandığında bir farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca glukoz düzeyi ile disülfid düzeyi arasında pozitif korelasyon, glukoz düzeyi ile nativ tiyol düzeyi arasında negatif korelasyon ilişkisi tespit etmişlerdir. Dolayısıyla tiyol/disülfid dengesinin disülfid lehine bozulması daha yüksek glukoz değerlerinde gözlemlenmiştir (96).

Mikroalbümürüsü olan diyabetik hastaların %80 den fazlası 10 yıl içinde klinik nefropatiye ilerler. Yine mikroalbümürüsü tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalitenin habercisidir (22, 26). Diyabetik nefropati gelişimini etkileyen en önemli risk faktörü hiperglisemidir. Bir diğer faktörün ise, oksidatif stres olduğu iddia edilmektedir. Shao ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla DNA hasarını gösteren oksidatif bir belirteç olan 8-OHdG düzeyini yüksek bulurken antioksidan bir enzim olan SOD düzeyini ise azalmış olarak bulmuşlardır. Yine bu hastalarda mikroalbümürüsü ile oksidatif stres

belirteçleri arasında bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (82). Ukinc ve ark. mikrovasküler bir komplikasyon olan diyabetik nefropatinin varlığında İMA seviyelerini, kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Yine diyabetik hastalarda kronik iskeminin varlığını vurgulamışlar ve yüksek İMA düzeylerinin altta yatan bir subklinik vasküler hastalığı yansıttığını belirtmişlerdir (83).Piwowar ve ark. diyabetik hastalarda İMA düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır (70).Ahmad ve ark retinopati, nöropati, iskemik kalp hastalığı gibi diyabetin kronik komplikasyonlarının mikroalbuminürik diyabetiklerde normoalbuminürik diyabetiklere göre daha sık olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda mikroalbuminük grupta LDL kolesterol ve TG düzeyleri, normoalbuminürik olanlara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine mikroalbuminüri sıklığı %31-56 olarak bulunmuş ve HT, kötü glisemik kontrol, nöropati ve retinopati gibi diğer komplikasyonlarla güçlü ilişki tespit edilmiştir (84). Mevcut çalışmada ise antioksidanbir enzim olan feroksidaz aktivitesi diyabetik nefropatisi olan hastalarda nöropati ve retinopatili gruplara göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur.Dolayısıyla nefropatili grubun diğer iki gruba kıyasla oksidatif strese daha az maruz kaldığını göstermektedir.Diyabetik nefropatisi olan hasta grubunun, kolesterol düzeyi en az 10 yıldır diyabet hastası olan gruptan, nöropatili ve kontrol grubundan yüksek iken LDL düzeyi ise, en az 10 yıldır diyabet hastası olan gruptan yüksek bulunmuş olması diyabetik nefropatili bireylerin daha yüksek kolesterol düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir.

Ulaştığımız tüm bu verilere rağmen çalışmamızın bazı kısıtlılıklarıbulunmaktadır. Bunlar, hasta sayısının kısmen az olması, tiyol disülfid düzeyinin bir kez bakılabilmesi, bazı hastaların ilaç kullanımını sayabiliriz. Bununla birlikte sağlıklı

ve diyabetik gruplarda yapılan değerlendirmelerde oksidatif stres parametrelerinin diyabetik komplikasyonlar ile olan anlamlı ilişkisini gösteren bu çalışmanın, oksidatif stresin diyabet ve komplikasyonlarındaki yerinin önemini vurgulaması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik hastaların uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilmektedir. Mevcut çalışmada disülfid lehine bozulmuş tiyol disülfid dengesinin ve artmış IMA düzeyinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde bir etken olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla artmış oksidatif stres, özellikle artmış protein oksidasyonu diyabetik mikrovasküler komplikasyonların oluşumunda nemlidir.

KAYNAKLAR

1. ISPAD (2006-2007) *Clinical Practice Consensus Guidelines*. Pediatric Diabetes 2006; 7: 343-351.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. (2002) *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. Diabetes Care. 1551-1556.
3. Watkins PJ, Drury PL, Owell SL (1996) *'Diabetes and Its Management ' 5 Th Ed. Blackwell Co. 3*
4. Tüfekçi Alphan ME. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi, Tüfekçi Alphan ME. (2013) *“Hastalıklarda Beslenme Tedavisi,”*1 .baskı Hatipoğlu Yayınevi, Ankara;415-508
5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson J. (2004) *"Diabetes Mellitus. Sağlıker Y (çeviri editörü).Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.* 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;. 2109-38.
6. American Diabetes Association. (2016) *Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care.* 38(Suppl. 1):S8–S16.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2016) *"Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016"*, 8. Baskı, Ankara,

8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). (2016) “*Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.*” Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık
9. Engl N. (1993) “*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.*” 329:977–986.
10. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M., (2014) “*Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (Editor).*” Pediatric Endocrinology. 4th edition. Philadelphia, 846-901
11. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. (2017) “*Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State.*” Med Clin North Am 101(3): 587-606.
12. DeFronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (2005) “*International Textbook of Diabetes Mellitus.*” 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, Ltd.,England
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2017) “*Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2017*”, 8. Baskı, Ankara,
14. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison’s Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008.
15. (2014) “*American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014*”. Diabetes Care.;37 Suppl 1:S14-80.

16. Turok D.K., Ratcliffe S.D., Baxley E.G. (2003) "*Management of gestational diabetes mellitus.*" *American Family Physician*, 68: 1767-1772
17. Taşpınar B. (2006) "*Pregestasyonel ve gestasyonel diabetes mellitusda takip - tedavi protokollerimiz ve maternal - perinatal sonuçları.*" Kadın Doğum Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
18. Taşkın L. (2007) "*Doğum ve kadın hastalığı hemşireliği*" 8 Baskı. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık, 72-86.
19. Avşar M. (2017) "*Tip 2 diabetes mellituslu hastalar ve nondiyabetik obez bireylerde nefropati değerlendirmesinde mikroalbuminüri ve haptoglobinin rollerinin karşılaştırılması*" İstanbul 2-3
20. Klausen K.P., Parving H.H., Scharling H, Jensen J.S. (2009) "*Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality.*" *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul. 71 40-5
21. Powers A.C., Davis D.N., Cryer P.E. (2015) "*Diabetes Mellitus, Hypoglycemia.*" *Harrison Principles of Internal Medicine*, 19th Edition, USA 2399-2435
22. Özyazar M. (1997) "*Hipoglisemi Koması*" İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, 111-121
23. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B., Barrett E.J., Kreisberg R.A., Malone J.I., Wall B.M. (2004) "*American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes.*" *Diabetes Care*. 27 S94-102.

24. Gonder-Frederick L., Nyer M., Shepard J.A., Vajda K., Clarke W. (2011) "Assessing fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents." Diabetes Management. 627-39
25. American Diabetes Association (2017) "Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers." Clinical Diabetes. 5-26
26. Mayo Clinic. (2009) "Mayo Clinic Family Health Book" 4. Baskı United States.
27. American Diabetes Association (2015) "Hypoglycemia (Low Blood Glucose) Treatment and Care" Clinical Diabetes
28. Bell D.S., Alele J. (1998) "Diabetik ketoasidoz, erken tanı ve acil tedavinin vazgeçilmez olmasının nedenleri" Sendrom, 50-60
29. Swerdlow A.J., Slater S.D., Botha J.L., Burden A.C., Waugh N.R., Smith A.W., Hill R.D., Bingley P.J., Patterson C.C. (1999) "The British Diabetic Association Cohort Study.II.Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes Mellitus" Diabet Med. 466-471
30. Şak D. (2017) "Tip 2 Diyabetik Hastalarda, taurin düzeyinin Diyabetin Komplikasyonları ile İlişkisi" Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
31. Biberoglu Ğ, Süleyman Ü. (2003) "Diyabetin Komplikasyonları" Temel iç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi; 2321-232.
32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2013) "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu", 6. baskı, Ankara.

33. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2009) "*Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*". 15-195.
34. Turner R, Milns H, Neil HAW, Stratton I.M., Manley S.E. Matthews D.R., Holman R.R. (1998) "*Risk factors coronary artery in non-insulin dependent diabetes mellitus*" United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). 316: 823-8.
35. Taşlıpınar Uzel A, (2017) "*Retinopatisi olan ve olmayan diabetes mellituslu hastalarda serum ve aköz hümeör bdnf düzeylerinin retina sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre kompleksiyle ilişkisi*" Uzmanlık Tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara
36. Kanski J.J., Bowling B. (2011) "*Clinic Ophthalmology*," Seventh edition,
37. Yanoff M, Duker J. (2013) "*Ophthalmology*" Fourth edition, Elseiver, 542-544.
38. American Academy of Ophthalmology. (2015-2016) "*Retina and Vitreous*." 96-100.
39. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. (2015) "*Makula Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi*," Güneş Tıp Kitabevi, 53.

40. Caroline J. M., Stephen F. (2009) *"The role of tubular injury in diabetic nephropathy."* European Journal of Internal Medicine 551–555
41. Barry M. , (2004) *"Brenner Rector's the Kidney."* 7th Edition. Vol 2. Saunders,
42. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). (2008) *"Harrison's Principles of Internal Medicine."* 17th Edition.,
43. Avşar M. (2017) *"Tip 2 diabetes mellituslu hastalar ve nondiyabetik obez bireylerde nefropati değerlendirmesinde mikroalbuminüri ve haptoglobinin rollerinin karşılaştırılması"* Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
44. Tuncel E., Güçlü M. (2009) *"Diabet ve böbrek"* Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 396-411.
45. Mogensen C.E., Cooper M.E. 2004. *"Diabetic renal disease; from recent studies to improved clinical practise."* Diabet Med 21. 4-17.
46. Erbağ T., Dağdelen S. (2009) *"Diabet ve Sinir Sistemi."* İmamoğlu i (editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 361-94.
47. Boru U.T., Alp R., Sargin H., Koçer, Sargin M., Lüleci A., Yayla A. (2004) *"Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey."* 563-82.
48. Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (2005) *"International Textbook of Diabetes Mellitus."* 3rd Edition. Vol. 2. John Wiley and Sons, Ltd., England

49. Johansen J.S., Harris A.K., Rychly D.J., Ergul A. (2005) "*Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice*" Cardiovasc Diabetol. 4:5.
50. (2014) "*Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi Diabetic Retinopathy and Etiopathogenesis*" Kocatepe Tıp Dergisi 207-17 215
51. Patz A. (1982) "*Clinical and experimental studies on retinal neovascularization.*" Am J Ophthalmol 715-43.
52. Dandona P., Thusu K., Cook S., et al. (1996) "*Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus.*" Lancet 347:444-5.
53. Engin A., Altan N. (2000) "*Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells.*" Hematologia. 91-96.
54. Engin A., Altan N., Işık E. (2005) "*Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism.*" Drugs RD. 35-40.
55. Hasanoğlu E., Altan N. (1994) "*The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al, Cu, Zn) of Dialysis Patients.*" General Pharmacology. 107-110.

56. Özenirler S., Tuncer C. (1994). "*Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases.*" *General Pharmacology*. 1349-51.
57. Engin A., Bozkurt B.S. (2003) "*Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction.*" *World Journal of Surgery*. 253-5.
58. Yardım-Akaydın S., Sepici A. (2014) "*Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress?*" *Free Radical Research*. 623-628.
59. Yardım-Akaydın S., Sepici A. (2006) "*Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease.*" *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 61-64.
60. Pitkanen O.M., Martin J.M. (1992) "*Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat.*" *Life Science*. 50(5):335-339.
61. Küet O. (2017) "*Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda tedavi şekline göre oksidatif stres durumunun ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması*" Uzmanlık Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya
62. Ozcan E., Salim N. (2014) "*A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis.*" *Clin Biochem* 326-332.

63. Turell L., Radi R., Alvarez B. (2013) *"The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes."* Free Radic Biol Med 244–253.
64. Gumusyayla S., Vural G., Bektas H., Deniz O., Neselioglu S., Erel O. (2016) *"A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis."* Acta Neuropsychiatr 4: 1-6.
65. Ateş I., Kaplan M., İnan B., Alışık M., Erel O., Yılmaz N. (2015) *"How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?"* Diabetes Res Clin Pract. 110:166–71.
66. Ateş I., Kaplan M., Yüksel M., Meşe D., Alışık M., Erel Ö. (2016) *"Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation."* Endocrine. 51:47–51
67. Altıparmak I.H., Erkuş M.E., Sezen H., Demirbağ R., Günebakmaz O., Kaya Z. (2016) *"The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease."* Kardiol Pol. 74:1346–53.
68. Kundi H., Ateş I., Kızıltunç E., Çetin M., Çiçekçioğlu H., Neşelioğlu S. (2015) *"A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction;thiol/disulphide homeostasis."* Am J Emerg Med. 33:1567–71..
69. Babaoğlu E., Kılıç H., Hezer H., DağO., Parlak E., Şentürk A. (2016) *"Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with COPD, asthma and ACOS."* Eur Rev Med Pharmacol Sci. 20:1537–43.

70. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M. (2008) '*Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus – Preliminary*' *Dis Markers*. 24:311–317
71. Roy D., Quiles J., Sharma R., Sinha M., Avanzas P., Gaze D., Kaski J.C. (2004) '*Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia.*' *Clin Chem*. 50:1656–1660
72. Ioannis Pantazopoulos and others, (2008) '*Ischaemia Modified Albumin in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes*', *Resuscitation*, 306–10.
73. Rajan Sharma and others, (2007) '*Evaluation of Ischaemia-Modified Albumin as a Marker of Myocardial Ischaemia in End-Stage Renal Disease.*', *Clinical Science (London, England : 1979)*, 113.1, 25–32
74. Mertoğlu C., Günay M., Güngör M., Gürel A., (2018) '*Ischemia modified albumin and some hematological parameters in acute kidney injury*' *Revista Romana de Medicina de Laborator* 26(1):37-44
75. Kazuhiko K., Satoshi K., Alejandro G., (2011) '*Paraoxonase-1 and Ischemia-Modified Albumin in Patients with End-Stage Renal Disease*', *Journal of Physiology and Biochemistry*, 67.3, 437–41

76. Xiao Li Shen and others, (2011) '*Assessment of Ischemia-Modified Albumin Levels for Emergency Room Diagnosis of Acute Coronary Syndrome*', International Journal of Cardiology, 149.3 296–98

77. Neselioglu S., Ergin M., Erel O. (2017) '*A New Kinetic, Automated Assay to Determine the Ferroxidase Activity of Ceruloplasmin*' Analytical Sciences 33(12):1339-1344

78. Mahmutoğlu S., Kaya B. (2018) '*Adelösan Gebelerde Oksidatif Stresin Değerlendirilmesinde Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesinin Araştırılması ve Erişkin Gebelerle Karşılaştırılması.*' Ankara Anadolu Psikiyatri Derg. 19(3): 314-322

79. Terzi M., Cengiz N., Onar M. '*Diyabetik Nöropati*' Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

80. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, (2013) <http://www.idf.org/diabetesatlas>

81. Allen E.M., Mieyal J.J. 2012. '*Protein-thiol oxidation and cell death: regulatoryrole of glutaredoxins. Antioxid Redox Signal.*' Antioxidants & Redox Signaling 17: 1748–1763

82. Shao N., Yu Kuang H., Wang N., Yuan Gao X., Hao M., Zou W. , Yin H. (2013) "*Relationship between oxidant/antioxidant markers and severity of microalbuminuria in the early stage of nephropathy in type 2diabetic patients.*" J Diabetes Res. 2013:232404. China

83. Ukinc K., Eminagaoglu S., Ersoz H.O. (2009) "*A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin.*" Endocrine. 36:425–432.

84. Ahmad T., Ulhaq I., Mawani M., Islam N. (2017) "*Microalbuminuria in Type-2 Diabetes Mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications.*" Pak J Med Sci. May-Jun; 33(3): 519–523.

85. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. (1999) "*Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.*" Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva,

86. Uçgun N., Yarışan A., Düzgünçmar Ö., Gürsel E. (2005) "*Diabetik Retinopati ve Oksidatif Stres*" Ret-Vit 13: 299-302

87. Turk A., Nuhoglu I., Mentese A. (2011) "*The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde.*" Retina. 31:602–608.

88. Tschöpe D., Langer E., Schausseil S. (1989) "*Increased thrombosit volume Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus.*" *Klinische Wochenschrift.*, 15 (7), 253–9.

89. Vural G. , Bektas H., Gumusyayla S., Deniz O., Alışık M., Erel Ö. (2018) "*Impaired thiol-disulphide homeostasis in patients with axonal polyneuropathy*" *Neurol Res.* Mar;40(3):166-172

90. Mertoglu C., Gunay M. (2017) "*Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus Diabetes & Metabolic Syndrome*" *Clinical Research & Reviews*

91. Ergin M., Aydin C., Yurt E., Cakir B., Erel Ö. (2018) "*The Variation of Disulfides in the Progression of Type 2*" *Diabetes Mellitus Exp Clin Endocrinol Diabetes*

92. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Lefebvre PJ. (1991) "*Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum.*" *Diabet Med.* 8(6): 540–542.

93. Collier A., Wilson R., Bradley H., Thomson J. A., Small M. (1990) "*Free radical activity in type 2 diabetes,*" *Diabetic Medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 27–30,


94. Ozler S., Oztas E., Caglar A., Uygur D., Ergin M., Erel Ö., Danisman N. (2016) *"Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24–28 weeks of pregnancy in gestational diabetes"* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 3699-3704

95. Mertoglu C., Gunay M., Gungor M., Kulhan M., Kulhan N. (2018) *"Study of Inflammatory Markers in Gestational Diabetes Mellitus"* Gynecol Obstet Reprod Med 24

96. Mertoğlu C., Gunay M., Siranlı G., Kulhan M., Gok G.& Erel Ö. (2018) *"The Effect of the 50 g Glucose Challenge Test on The Thiol/Disulfide Homeostasis in Pregnancy"* Fetal Pediatr Pathol. Jun;37(3):147-156

97. Gulpamuk B., Tekin K., Sonmez K., Inanc M., Neselioglu S., Erel Ö. & Yilmazbas P. (2018) *"The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus"* Scand J Clin Lab Invest. Feb - Apr;78(1-2):136-142

EK-1. ETİK KURUL KARARI


ERZİNCAN
ÜNİVERSİTESİ
2004

T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

13/04/2017

Sayı : 33216249-604.01.02-E.17838
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Gülşah ŞİRANLI
Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 11/04/2017 tarih ve 4 sayılı oturumunda alınan 4/09 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ
Klinik Etik Kurul Başkanı

KARAR:04/09
Erzincan Üniversitesi – Sağlık Bakanlığı Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi: Gülşah ŞİRANLI'ya ait “Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda tiyol-disülfid dengesi” konulu çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen öğretim üyesinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ tarafından 13.04.2017 tarihinde e-imzalanmıştır.
Adresimizi <http://www.erkul.etik.kurul.org.tr> adresinden de ulaşabilirsiniz.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi Dekanlığı Başbağcı Mah. 24100/ERZİNCAN

Telefon : 0 (446) 224 18 18-31037 Belge Geçer: 0 (446) 224 18 19 Ayrıntılı Bilgi İçin: S.GUL Dahili:31037

ARAŐTIRMACININ ÖZGEÇMİŐİ

AraŐtırmacı Gülşah ŞİRANLI 1986 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini burada tamamladıktan sonra Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesindeki lisans eğitimini 2008 yılında tamamladı. 2008 yılında özel bir laboratuvarında Biyolog olarak göreve başladı. 2015 yılında Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlayan araŐtırmacı, Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Erzincan ili Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Biyolog olarak çalışmaktadır.

Gülşah ŞİRANLI