

**T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MATERNAL DÖNEMDE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABETİN
FETAL RAT GELİŞİMİ, YAVRULARIN BİLİŞSEL
FONKSİYONLARINA VE MATERNAL DİYABETİN FETUS ÜZERİNE
OLUMSUZ ETKİSİNE MELATONİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Bahri EVREN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim sűrecinde benden yardım ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Doç. Dr. Ayhan DOĐUKAN tezimin hazırlanması esnasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. Ramis ÇOLAK, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gıyaseddin BAYDAŐ ve Uzm. Dr. Sema Tulay KÖZ, İ Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, eşim Özge'ye, oğlum Aytekin'e, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Diabetes mellitus, beta hücrelerinden sekrete edilen insülinin eksikliği, yokluğu ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile oluşan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi öğrenme ve hafıza bozulması gibi bilişsel bozukluklara neden olabilir

Çalışmamızda annesi diyabet olan yavru sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarını araştırmak için yavru sıçanların beyin dokusunda glial fibriler asidik protein (GFAP), nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM), lipid peroksidasyonu (LPO) ve glutatyon (GSH) moleküllerinin düzeylerini ve melatoninin koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık. Öğrenme için Morris Water Maze testi kullanıldı.

Annesi diyabet olan sıçanlarda öğrenme, diyabet+melatonin ve kontrol grubuna göre daha kötüydü.

Annesi diyabet olan yavru sıçanlarda NCAM 180, GFAP, GSH düzeyleri kontrole göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$) LPO düzeyi ise yüksekti ($p<0.001$). Gebelikte melatonin uygulanan grupta NCAM 180, GFAP düzeyleri diyabet grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$, $p<0.01$) LPO düzeyi ise düşüktü ($p<0.01$). Gebelik süresince melatonin uygulanması ile GSH düzeyleri diyabet grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak diyabetik anne yavrularında öğrenme ve bellek fonksiyonları bozulmaktadır. NCAM izoformlarının azalması beyin gelişimini, sinaptik plastisite oluşumunu engelleyebilir. GFAP yoğunluğunun azalması, diyabetik anne yavrularında beyin maturasyonunun tamamlanmasında sorun oluşturabilir. Diyabetik annelere gebeliklerinde melatonin uygulanmasının antioksidan etki ile yavrularındaki oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Öğrenme, NCAM, GFAP, Melatonin.

ABSTRACT

EFFECTS OF MELATONIN ON FETAL RAT PROGRESS, COGNITIVE FUNCTIONS OF FETUS AND NEGATIVE EFFECTS OF MATERNAL DIABETES ON FETUS IN EXPERIMENTAL DIABETES CREATED IN MATERNAL PHASE

Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia which occurs because of the lack/absence of insulin secretion from beta cells or non-response to insulin on peripheral tissue. Chronic hyperglycemia may cause cognitive impairments such as learning and memory deterioration.

In our study, we aimed to investigate the brain tissue glial fibrillary acidic protein (GFAP), neural cell adhesion molecule (NCAM), lipid peroxidation (LPO) products and glutathione (GSH) molecules levels, to detect the learning and memory deterioration in the offspring rats whose mothers are diabetics and also protective effect of melatonin. The Morris Water Maze test was used for measuring learning capacity.

The learning capacity of the rat whose mother is diabetic was lower than those of diabetic treated with melatonin and control groups rats.

The levels of NCAM180, GFAP and GSH were lower in offspring rats whose mothers are diabetic than control group ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.05$), although the level of LPO was higher ($p < 0.001$). In the melatonin applied pregnant rat group, the levels of NCAM 180 and GFAP were significantly higher than the diabetic group ($p < 0.05$, $p < 0.01$) but the LPO level was lower ($p < 0.01$). By the application of melatonin during the pregnancy, GSH level was relatively higher than the diabetic group.

In conclusion, learning capacity and memory are disturbed in offspring of diabetic mothers. Decreased NCAM isoforms can block the maturation of brain and formation of synaptic plasticity. Decreased GFAP density may account for matter during the completion of brain maturity in offspring of diabetic mothers. It is observed that application of melatonin which has antioxidant effect to diabetic mothers during pregnancy is protective against harmful effects of oxidative stress on their offsprings.

Key Words: Diabetes Mellitus, Learning, NCAM, GFAP, Melatonin.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	2
1.2. Klinik Evreler	4
1.3. Etyolojik Tipler	5
1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus:	8
1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus:	9
1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri:	10
1.3.4. Gestasyonal Diabetes Mellitus:	12
1.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı:	13
1.5. Bozulmuş Açlık Glukozu:	14
1.6. Diabetes Mellitus'un Tanısı:	14
1.6.1 Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri (27):	15
1.7. Oral Glukoz Tolerans Testi:	15
VENÖZ PLAZMA	16
DİABETES MELLİTUS	16
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	16
BOZULMUŞ AÇLIK GLİSEMİSİ	16

1.8. Gestasyonel Diyabetin Tanı Kriterleri:	16
1.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları:	17
1.9.1. Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları (76):	18
1.10. Hücre Adezyon Molekülleri (CAM):	20
1.10.1. Öğrenme ve Hafızanın Şekillenmesinde Nöral Hücre Adezyon Moleküllerinin Rolü:	22
1.11. Sinaptik Plastisite:	23
1.12. Hipokampus:	23
1.13. Öğrenme ve Bellek:	25
1.14. Deneysel Diyabet ve Serbest Radikaller:	27
1.15. Diyabetik Ratlarda Öğrenme Eksiklikleri:	30
1.16. Glutasyon (GSH):	30
1.17. Lipid Peroksidasyonu (LPO):	31
1.17.1. Lipid Peroksidasyonu, Prostaglandinlerin Nonenzimatik Etkileşimi:	31
1.18. Glial Fibriller Asidik Protein:	32
1.19. Oksidatif Stresin Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi:	32
1.20. Melatonin:	33
1.20.1. Melatoninin Salınım Kontrol Mekanizmaları ve Sentezi:	34
1.20.2. Melatoninin Serbest Radikal Giderici Antioksidan Etkisi:	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Deneysel Hayvanları:	38
2.2. Deneysel Uygulamalar:	39
2.3. Morris Water Maze Testi:	40
2.4. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin Alınması:	41
2.5. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin SDS-PAGE ile Analizi:	41

2.6. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin Western Blot ile Analizi:	42
2.7. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinde Lipid Peroksidasyonu Ölçüm Yöntemi:	44
2.8. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinde Glutatyon Ölçüm Yöntemi:	44
2.9. İstatistik:	44
3. BULGULAR	45
3.1. Morris Water Maze Öğrenme Testinin Sonuçları:	45
3.2. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde NCAM Düzeyleri:	49
3.3. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde GFAP Düzeyleri:	51
3.4. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde Glutatyon (GSH) Düzeyleri:	52
3.5. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde Lipid Peroksidasyonu (MDA+4-HDA) Düzeyleri:	52
4. TARTIŞMA	54
5. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması	5
Tablo 2. Diabetes mellitus tanı kriterleri ve glisemi evreleri	14
Tablo 3. ADA ve WHO gestasyonel diyabetin tanı kriterleri	15
Tablo 4. Diabetes mellitusun komplikasyonları	16
Tablo 5. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi	35
Tablo 6. Deney gruplarının ortalama vücut ve total beyin ağırlıkları	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Glisemik bozuklukların etyolojik tipleri ve evreleri	3
Şekil 2.	NCAM'ın Moleküler Özellikleri	19
Şekil 3.	Water Maze Testi: Her üç grubun günlerdeki ortalama platformu bulma süreleri	42
Şekil 4.	Water Maze Testi: Her üç grubun günlerdeki platformu bulmak için katedilen yüzme mesafesi	43
Şekil 5.	Probe test: Her üç grubun platformun lokalize olduğu hedef kuadranda geçirilen zamanın yüzdesi	44
Şekil 6.	Probe test: Her üç grubun platformun lokalize olduğu hedef kuadrana giriş sayıları	44
Şekil 7.	Deneklerin visuel testte platformu bulma süreleri	45
Şekil 8.	Yenidoğan sıçan total beyinlerinde NCAM protein ekspresyonunun immunblot ve dansitometrik analizi	46
Şekil 9.	Yenidoğan sıçan total beyinlerinde GFAP protein ekspresyonunun immunblot ve dansitometrik analizi	47
Şekil 10.	Yenidoğan sıçan total beyinlerinde GSH düzeyleri	48
Şekil 11.	Yenidoğan sıçan total beyinlerinde LPO (MDA+4-HDA) düzeyleri	49

KISALTMALAR

4-HDA	: 4-Hidroksialkenal
ADA	: Amerikan Diabetes Associaton
CAM	: Hücre Adezyon Molekülü
DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GSH	: Glutatyon
HNF	: Hepatik Nükleer Faktör
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
Ig	: İmmüoglobülin
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young
NCAM	: Nöral Hücre Adezyon Molekülleri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PSA	: Polisialik Asit
RNOS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
STZ	: Streptozotosin
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus, beta hücrelerinden sekrete edilen insülinin eksikliği, yokluğu ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1).

Gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur. 2000 yılında 151 milyon olan dünyadaki diyabetli sayısının 2025 yılında 2 katına çıkarak yaklaşık olarak 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1).

Diyabet periferik ve merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel hastalıklara neden olur (2). Yetişkinlerde, DM ile birlikte orta düzeyde öğrenme ve hafıza bozukluğu da görülmektedir (3,4,5). Diyabetik hastaların beyinlerinde elektrofizyolojik ve yapısal anormallikler vardır ki bunların bilişsel bozukluklarla bağlantılı olduğu bilinmektedir (6).

Diyabetik hastalarda, hafif serebral atrofi, beyin sapı lezyonları ve subkortikal lezyonlarda artış bildirilmiştir (7,8). Kronik hiperglisemi boyunca DM, bilişsel bozukluğa neden olmaktadır (9).

Annesi diyabet olan dişi sıçanlarda öğrenme eksikliği tespit edilirken, erkek sıçanlarda ise farklılık tespit edilmemiştir (10). Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, öğrenme ve hafızada bozukluk saptanmıştır (11). Diyabetik sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarının, hipokampal sinaptik plastisiteye bağlı olduğu görülmüştür (2,5). Öğrenme ve hafıza oluşumu esnasında, sinaptik değişimlere Nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM)'ın yol açtığı ileri sürülmektedir (12). NCAM yetişkin beyinlerinde, beyin gelişimi ve sinaptik plastisite esnasında beyin dokusunun yeniden yapılanmasını düzenler (13,14). Glial fibriler asidik protein (GFAP) matür astrositlerin major intermediate filamentidir. GFAP astrosit olgunlaşma belirteci olarak tanınır. GFAP fetal yaşamda son derece az miktarda iken beyinin gelişimi ile yoğunluğu artar (15). STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda GFAP düzeyleri nöronal hasara bağlı olarak artmış bulunmuştur (16).

Diyabetlilerde protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu lipid peroksidasyonu (LPO)'nu katalizleyen serbest radikaller üretebilir (17,18).

Bunların yanı sıra diyabetlilerde antioksidan savunma sisteminin bozuklukları gösterilmiştir; antioksidan enzimlerde değişiklik, bozulmuş glutatyon (GSH) mekanizması ve azalmış askorbik asit seviyeleri görülmektedir (19-22). Oksidatif strese sebep olan serbest radikal gruplarından biri reaktif oksijen türleri (ROS)'dir. ROS diyabetlilerde yükselir. Diyabetle birlikte ortaya çıkan oksidatif stres hafıza ve öğrenme bozukluklarına yol açar. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların çeşitli beyin bölgelerinde LPO seviyeleri yüksek, GSH seviyeleri düşük bulunmuştur (23).

Diyabetteki artmış oksidatif stres rat beyninde birçok bölgede hasara yol açar. Dokulardaki hiperglisemi sırasında serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijen radikalleri membran lipidlerinin peroksidasyonu, DNA hasarı, protein oksidasyonu etkileri ile artmış nöronal ölüme yol açar (23). Melatonin hem hidroksil hem de peroksil radikallerini giderici antioksidan özelliği ile nöronal aktivite üzerindeki analjezik, antikonvülf ve depresif etkileri ile nöroprotektif bir ajandır (24,25) Melatonin antioksidan etkisini oksijen ve nitrojen radikallerini temizlemesi ile gösterir. (23).

Çalışmamızda annesi diyabet olan yavru sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarını araştırmak için yavru sıçanların beyin dokusunda glial fibriler asidik protein (GFAP), nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM), lipid peroksidasyonu (LPO) ve glutatyon (GSH) moleküllerinin düzeylerini ve melatoninin koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık..

1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı:

Diabetes mellitus, beta hücrelerinden sekrete edilen insülinin miktarında eksiklik (veya insülinin yokluğu), ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1).

Diabetes mellitus uzun dönemde çeşitli organlarda (gözler, böbrekler, kalp, kan hücreleri) hasarlar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizlikler ile seyreder (26). DM, kendini ağız kuruluğu, poliüri, görme bozukluğu, kilo kaybı, polifaji, ağır formlarında tedavi edilmediğinde stupor, koma, hatta ölüme neden olan ketoasidosis ya da nonketotik hiperosmolar hiperglisemi gibi semptomlarla

gösterir. Semptomlar çoğunlukla ağır değildir, bazen hiçbir semptom da görülmeyebilir. Patolojik fonksiyon değişikliklerine neden olan hiperglisemi, DM tanısı konulmadan uzun süre önce mevcut olabilir (26).

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları;

- Potansiyel görme kaybı oluşturabilen retinopati,
- Böbrek yetmezliğinin önde gelen nedeni olan nefropati,
- Ayak ülserleri ve amputasyonları için risk oluşturan periferik nöropati,
- Gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonom nöropatidir (27).

Diabetes mellitus sıklıkla rutin kan ya da idrar glukoz testinin normal olmayan sonuçlarından ya da komplikasyonun varlığı ile tespit edilir. Bazı durumlarda diyabet, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) veya gebelikte görülen glukoz intoleransı gibi örneklerde olduğu gibi kolaylıkla fark edilebilir (26).

Tip 1 DM gelişim aşamasında, örneğin adacık hücre ya da diğer antikorlar gibi immünojenik parametreler, klinik hastalıktan aylarca veya yıllarca önce oluşabilmektedir (28). Bazı ailelerde belirli diyabet tipleriyle bağlantılı gen mutasyonları tanımlanabilir. Hepatik nükleer faktör (HNF) geni ya da glukokinaz genindeki varyasyonlar bu mutasyonlara örnek kabul edilebilir (29).

Diabetes mellitus'a, daha önceden ifade ettiğimiz bir çok spesifik nedenlere rağmen etyolojik ve patolojik olarak net bir tanı koymak oldukça zor olabilir. DM, Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki etyopatogenetik kategoriye ayrılır (27,30). Fakat gruplar arasındaki heterojeniteye bakılırsa bu gruplama kesin ayırım oluşturmamaktadır.

Spesifik etyolojik olarak tanımlanabilen ve giderek artan diyabet çeşitlerinden dolayı, klinik sınıflandırma 1997'de Amerikan Diabetes Association (ADA) tarafından önerildi (27) ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından benimsendi (30) ve bu sınıflandırma 1985'de WHO'nun uluslararası tanımladığı önceki sınıflandırmanın yerini aldı (31). Günümüzde DM, hem klinik evreye hem de etyolojik tiplerine göre sınıflandırılıyor. Bu klinik evre, diyabetin doğal seyri esnasındaki farklı evrelerde oluşabilecek progresyonu yansıtmaktadır (Şekil 1.).

Tipler \ Evreler	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal glukoz regülasyonu	IFG veya IGT	İnsülin gereksiz	Kontrol için insülin gerekli	Yaşam için insülin gerekli
Tip 1	←	→	→	→	→
Tip 2	←	→	→	→	→
Diğer Spesifik Tipler	←	→	→	→	→
Gestasyonel Diyabet	←	→	→	→	→

Şekil 1. Glisemik bozuklukların etyolojik tipleri ve evreleri (1).

1.2. Klinik Evreler:

Kendilerinde diyabetin mutlaka oluşacağı bireyler, diyabetin gelişimi esnasında çeşitli klinik evrelerden geçerler. Başlangıçta bu bireyler oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne tabi tutulsalar bile, glukoz regülasyonu normaldir ve gliseminin herhangi bir anormalliği bulunmayabilir. Bu aşamayı glukoz regülasyonun zayıfladığı çeşitli devamlılık periyotları izler (26). Diyabet, açlık glisemisi veya glukoz toleransındaki anormallikler veya her ikisi ile karakterize olabilir. Diyabet gelişimi durumunda, bazı hastalarda glisemi, diyet ve fiziksel aktiviteler gibi yaşam biçimindeki bazı değişikliklerle kontrol altında tutulabilirken, bazı hastalarda glisemi kontrolü veya ketozis ve ketoasidozisin engellenmesi için insülin ya da oral hipoglisemik ajanlara ihtiyaç duyulur (26). Eğer ketozisi önlemek için insüline gereksinim duyuluyorsa, bu hastalar yaşam için insüline muhtaç hastalar olarak belirtilirler. Hastalar, diyabetin başlangıç durumunda, normoglisemik duruma dönebilirler veya bozulmuş olan glukoz regülasyonu geri dönebilir. Bu olay daha çok Tip 2 diyabetin yeni başlangıç döneminde görülür. Bu hastalarda yaşam stili değişikliği ve/veya glisemiye yönelik yoğun ve hızlı tedavi ile bozulmuş veya normal glukoz toleransındaki anormallikler geri dönebilir (32). Bu durum aynı şekilde kısa bir süre insülin tedavisinden sonra Tip 1 DM'lerde de görülebilir. Hayatta kalmak için daha fazla insülinin gerekmediği çeşitli periyotlar olabilir ve glukoz toleransı düzelebilir ve bu dönem balayı periyodu olarak adlandırılır. Bu hastalar daha sonra insüline ihtiyaç duyarlar (33). Gestasyonel diyabetliler, genellikle doğumdan sonra

bozulmuş glukoz toleransı (IGT) periyodunu takiben, değişken normoglisemik ve farklı periyotlarda olabilirler. Sonraki gebeliğinde de gestasyonel diyabetin tekrar etme olasılığı vardır. Gestasyonel diyabeti olanlarda, hamile olmadıkları zaman içinde birkaç yıl içinde diyabet gelişebilir, bu nedenle normoglisemi de olsa bu kadınlar Tip 2 diyabet riskine sahip olarak tanımlanabilirler ve erken tanı için belli aralıklarla takip edilmelidirler (34).

Diyabet, etyolojisi göz ardı edilerek klinik evrelerine göre sınıflandırılabilir. Hastalık sürecine bağlı olarak, zamanla gliseminin evreleri değişebilir. Hastalık süreci mevcutken glukoz metabolizmasında, klinik olarak tanımlanabilir anlamlı anomali olmayabilir. Örneğin, normoglisemik bir bireyde adacık hücreleri, insülin ya da glutamik asit dekarboksilaz'a karşı oluşan antikorlar Tip 1 diyabet gelişimi hakkındaki yüksek bir ihtimali işaret ederler (35). Tip 2 diyabetin gelişiminde olası rol alabilecek sensitif ve spesifik erken belirteçler vardır, fakat hastalık süreci, açıkça oluşan diyabetin gelişmesinden önce tanımlanabilir (1).

Bozulmuş glukoz regülasyonu, metabolik olarak, normal glukoz homeostazisi ile diyabetikler arasındaki evredir ve bunlar bozulmuş glukoz toleransı (BGT, IGT) veya bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak sınıflanır (27,30). IFG ve IGT birlikte oluşmalarına rağmen aynı manada değillerdir ve glukoz regülasyonunun farklı anomalilerini gösterebilirler. Bozulmuş glukoz regülasyonunun bu evrelerinden birine sahip bireyler diyabet gelişiminde yüksek riske sahiptirler (36-38). IGT'ye OGTT ile tanı konulabilir, fakat IFG, diyabet tanısı için gerekli olandan düşük, fakat normal glukoz toleransında bulunandan yüksek olan açlık glukoz konsantrasyonuna karşılık gelir. IGT ya da IFG tespit edilen vakalar genellikle normal ya da hafif yükselmiş glukozile hemoglobin seviyelerine sahiptirler (39). IGT insülin rezistans sendromu veya diğer metabolik belirteçlerin varlığı ile ilişkilidir (40)

1.3. Etyolojik Tipler:

Amerikan Diabetes Assosiaton tarafından tavsiye edilen DM' un etyolojik sınıflandırması Tablo 1.'de gösterilmektedir

Tablo 1. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (1)

1. Tip 1 Diabetes Mellitus:

A. Otoimmün

B. İdiopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

(glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktedir.)

4. Diğer spesifik tipler

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

- Kr. 12q; HNF-1 (MODY3)
- Kr. 7p; glukokinaz (MODY2)
- Kr. 20q; HNF-4 (MODY1)
- Kr. 13q; IPF-1 (MODY4)
- Kr. 17q; HNF-1 (MODY5)
- Mitokondriyal DNA defekti
- Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik defekt

- Tip A insülin rezistansı
- Leprechaunizm
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreotektomi
- Pankreatit
- Hemokromatozis
- Diğerleri

C. Endokrinopatiler

- Akromegali
 - Cushing sendromu
 - Glukagonoma
 - Feokromasitoma
 - Hipertiroidi
 - Karsinoid sendrom
 - Primer hiperaldosteronizm
 - Hiperprolaktinemi
 - Otoimmün poliglandüler sendrom
 - POEMS sendromu (Polinöropati, Organomegali,
-

Endokrinopati, Monoklonal gammopati, deri bulguları)

- Büyüme hormonu eksikliği
- Hiperparatiroidi
- Somatostatinoma
- Pankreatik kolera sendromu
- Multipl Endokrin Neoplazi sendromları (MEN)

E. İlaç ya da kimyasallara bağlı

- Diüretikler (tiyazid)
- Antihipertansifler (beta blokerler)
- Hormonlar (glukokortikoidler)
- Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar
- Antineoplastik ajanlar
- Antiprotozoal ajanlar
- Katyonlar

F. İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Diğerleri

G. İmmün diyabetin diğer şekilleri

- Stiff-man sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğerleri

H. Diğer genetik sendromlar

- Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları
 - Kistik fibrozis
 - Glikojen depo hastalıkları
 - Laurence –Moon –Biedl sendromları
 - Down, Klinefelter ve Turner sendromları
 - DIDMOAD (Wolfram) sendromu
 - Diğerleri
-

HNF4; hepatik nükleer faktör 4, MODY; maturity onset diabetes of the young, HNF 1; hepatik nükleer faktör 1, IPF1; insülin promoting faktör 1, HNF3; hepatik nükleer faktör 3 .

1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus:

Tip 1 diyabet, β hücre yıkımının olduğu hastalık formudur. Bu tip hastalık genellikle hayatta kalmak için insülin gerektiren diyabet tiplerinin başında gelir. Tip 1 diyabetli hastalar, klinik olarak hastalığın açıkça ortaya çıkmasından önce metabolik olarak normal durumdadırlar fakat bazı otoantikörlerin varlığı sayesinde β hücre yıkımının süreci daha erken gözlenebilir. Tip 1 diyabet genellikle β hücre yıkımına sebep olan otoimmün sürece etki eden anti glutamik asit dekarboksilaz, anti adacık hücre ya da anti insülin antikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu antikörlerin bir veya birkaçına sahip bireyler Tip1 A, immün aracı Tip 1 diyabet olarak alt gruplara sınıflandırılırlar (27,30).

Özellikle beyaz olmayanlarda, Tip 1 diyabet, herhangi bir otoimmün hastalığın belirtisi olmaksızın, otoimmün antikörlerin yokluğunda oluşabilir. Tip 1 diyabetin bu formu, progresif seyirli, tekrarlayan ketozis atakları, ketozisin engellenmesi ve hayatta kalım için insüline gereksinim duyan hiperglisemi ile karakterizedir. Bu tip bireyler Tip1 B veya idiopatik diyabet olarak sınıflandırılırlar (41).

Tip1 A diyabet, spesifik haplotiplerle ya da insan lokosit antijeni kompleksinin DQ-A ve DQ-B lokusundaki allellerle sıkı bir ilişki gösterir (39). β hücre yıkım oranı tamamen değişkendir, bazı bireylerde, özellikle bebeklerde ve çocuklarda hızlıdır, yetişkinlerde yavaştır.

Bazıları ılımlı bir açlık hiperglisemisine sahiptirler, fakat bunların bir kısmı hızlı bir şekilde ketoasidozis veya şiddetli bir hiperglisemi tablosu oluşturabilirler, bir kısmı da, özellikle erişkinler, uzun yıllar rezidü β hücre fonksiyonlarını kaybetmeyebilirler ve bunlar latent otoimmün diyabet olarak adlandırılırlar (43,44). Tip1 diyabette insülin ve plazma C-peptid seviyeleri çok düşüktür veya ölçülemeyebilir. Ayrıca Tip 1 A diyabet hastaları, pernisiyöz anemi, vitiligo, Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla birlikte olmaya yatkındırlar (26).

Tip1 B ya da idiopatik diyabet, Tip1 A'da olduğu gibi düşük C peptid ve insülin seviyeleri ile karakterizedir. Böyle hastalar ketoasidozise yatkındırlar, buna rağmen laboratuvar olarak tespit edilebilen herhangi bir otoimmün antikora

sahip değillerdir. Bunlarda epizodik ketozis oluşabilir, fakat insülinopeninin patogenetik mekanizması bilinmemektedir (26).

1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus:

Tip 2 DM insülinin etkisinde veya insülin salınmasında bozukluk ile karakterize en yaygın diyabet formudur. Bu bozukluklardan birisi predominanttır. Sıklıkla iki bozukluk da zamanla oluşur ve klinik olarak diyabet belirgin hale gelir. Diyabetin bu türünün spesifik etyolojisi bilinmemesine rağmen, β hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez. Tip 2 diyabet hastaları genellikle tam insülin eksikliğinden ziyade insülin direncine sahiptir. Tip 2 diyabetli hastalar, tanı zamanında, genellikle insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar, fakat sonunda çoğu hasta glisemik kontrol için insülin tedavisine gereksinim duyarlar. Diyabetin bu formu, diyabetin seyri süresince progresif β hücre yetersizliğine bağlıdır (45). Ketoasidozis nadiren kendiliğinden oluşur fakat enfeksiyon veya stres durumunda meydana gelebilir.

Tip 2 diyabet hastalarının çoğu obezdirler ve obezite insülin direncini şiddetlendirir. Tip 2 diyabetlilere sıklıkla uzun yıllar tanı konmaz, çünkü hiperglisemi derece derece gelişir ve erken evrelerde diyabetin klasik semptomlarını oluşturacak şiddette değildir, böyle hastalar makro ve mikro vasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. İnsülin seviyesi normal veya artmış olabilir, fakat insülin direncinden dolayı kan glukoz seviyesinin kontrolü yetersizdir. İnsülin direnci, kilonun azalması veya farmakolojik tedavi ile gliseminin normalleşmesi sonucu düzelebilir (26). Tip 2 diyabet sıklıkla kadınlarda görülür. Bu kadınların gestasyonel diyabet geçmişleri vardır, ayrıca hipertansiyon, dislipidemi gibi insülin direnci sendromlarının karakteristik yapılarına sahip bireylerdir. Tip 1 diyabet ile ilişıği olan ve obez olmayan hastalar Tip 2 diyabet ile tutarlı klinik görüntü gösterebilir, fakat Tip 1 diyabetlilerde bulunduğu gibi otoantikorlara sahip olabilirler. Tip 1 A diyabeti olan böyle hastalar, otoantikor ayrımı yapılmadıkça Tip 2 diyabet gibi görülebilir (26).

Tip 2 diyabet gelişme riski yaşla, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Tip 2 diyabet güçlü bir ailesel bütünlük içerir, bu nedenle Tip 2 diyabetli anne/babaya veya kardeşe sahip kişiler büyük risk altındadırlar (26). Tip 2 diyabetin sıklığı ırklar ve etnik gruplar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Latin Amerikalılar, Polinezya Asya-Hindistan, veya Afrika-Amerikan kuşağındaki kişiler, Avrupa kökenlilere göre daha yüksek risk altındadırlar. Avrupa kökenli olmayan kişilerde başlama yaşı daha erken olma eğilimindedir (46). Hastalık çocuklarda ve adolesanlarda da olmak üzere herhangi bir yaşta oluşabilir (47-50).

1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri:

Diyabetin diğer spesifik tipleri; etyolojisi bilinmeyen sendromlara veya çeşitli hastalıklara bağlı sekonder diyabet tiplerinin bir karışımıdır.

Diyabetin diğer spesifik tiplerinin nedenleri ve sınıflaması Tablo 1.'de gösterilmektedir. Bunlar spesifik monogenetik defektlerle ilişkili değişik diyabet tipleridir ve β hücre fonksiyonlarında genetik defekt ile karakterizedir. Bunlar çoğunlukla geç çocukluk veya erken erişkinlik çağında oluşan diyabet (MODY=maturity onset diabetes of the young) olarak bilinirler. Bunlar insülin sekresyonunda azalma veya insülin etkisinde defekt olmaması veya minimal defekt olması ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtım gösterirler, fakat heterojendirler. Çok sayıda spesifik genetik defekt tespit edilmiştir. Bunlar, HNF4 α (MODY1), glukokinaz (MODY2), HNF1 α (MODY3), insülin promoting faktör-1 (MODY4) ve HNF3 β genleri (MODY5)'i içerir (29).

Diğer β hücre fonksiyonu genetik defekti, mitokondrial DNA'daki mutasyondan kaynaklanır. Mitokondrial DNA değişimi 3243. pozisyondaki Leu-Ala genindedir, sağlıkla birlikte görülen DM'a neden olur (51). Aynı mitokondrial kalıtım MELAS (Mitokondriyal myopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme (stroke) benzeri sendrom) sendromunda da vardır fakat diyabet bu sendromun bir parçası değildir (52).

Diyabetin bazı formları, insülinin veya insülin etkisinin genetik defekti ile ilişkili otozomal dominant kalıtmıdır (53). Diyabetin bu formunda, proinsülin

insüline çevrilememektedir. Genelde glukoz intoleransı hafiftir. Çok az ailede insülin geninde spesifik mutasyon, anormal yapıda insülin ve sonuçta insülinin reseptöre bağlanmasında bozulma tespit edilmiştir. Bu diyabet tipinde normal veya hafif bozulmuş glukoz metabolizması olabilir, fakat sirkülasyonda insülin veya C-peptid seviyesi yüksektir. İnsülin reseptör geninin spesifik mutasyonlarının bir çoğu tanımlanmıştır, bunlar insülin etkisinde bozukluk oluştururlar (54). Diyabetin çok nadir sebepleri olmalarına rağmen eğer sirkülasyondaki insülin seviyesi fazla yüksekse ve eğer insülin rezistans sendromunun diğer klinik özellikleri (örneğin; akantozis nigrikans, ovarian disfonksiyon, hiperandrogenizm, lipodistrofi veya aşırı hipertrigliseridemi) varsa göz önünde tutulmalıdır. Eğer Sjögren Sendromu, sistemik lupus eritematozis, Ataksi- Telenjektazi gibi diğer otoimmün hastalıklar mevcutsa, insülin reseptör otoantikörlerinden kaynaklanan diyabet olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Genetik nedenli insülin etki defekti, leprechaunism, Rabson Mendenhall sendromu ve lipoatropik diyabetiklerde bulunur (26).

Diabetes mellitus ekzokrin pankreas hastalığına sekonder oluşabilir. 1985 WHO sınıflamasında malnutrisyona bağımlı diyabetin bir alt grubu olan fibrokalkuloz pankreatopati şimdi bu kategoride yerini alıyor. Pankreatit, pankreatektomi, pankreasın neoplastik hastalıkları, kistik fibrozis ve hemokromatozis diyabete neden olabilir. Ekzokrin pankreas yetersizliğinin spesifik formlarından olan ve PEK geninin anormalliğine bağlı Wolcott-Rallison sendromu erken başlayan diyabet ve multipl epifizyel displaziye neden olur (55). DM çeşitli endokrinopatilerin sonucu oluşabilir. Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidizm ve somatostatinoma ile birlikte olabilir (56).

Bazı ilaçlar veya kimyasallar diyabet gelişimi ile ilişkilidir. Bunlardan bazıları glukokortikoidler, nikotinik asit, diazoksid, fenitoin, pentamidindir. Bu ilaçlar veya kimyasalların, direkt olarak diyabet oluşturduğu veya diyabetin, bu ilaçlarla bir araya geldiğinde tesadüfen mi görüldüğü kuşkuludur (56). Konjenital rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyonlar diyabete sebep olabilir (57). Bazı genetik sendromlarla birlikte de diyabet görülebilir.

1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus:

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik döneminde başlayan veya ilk olarak gebelikte teşhis edilen hiperglisemi ile birlikte olan karbonhidrat intoleransıdır (27,30). Bu tanımlama daha önce tanımlanmamış glukoz intoleransını veya gebelik öncesi diyabet olasılığını ortadan kaldırmaz. Gebelik öncesi diyabet olduğunu bilen hamile kadınlar, GDM değildirler.

Hamileliğin erken dönemlerinde, açlık ve postprandial glukoz konsantrasyonu hamile olmayan kadınlara göre normal olarak düşüktür. Bu zaman içinde açlık veya postprandial glukoz seviyesindeki herhangi bir yükseliş gebelik öncesi diyabetin varlığını yansıtabilir. Fakat gebeliğin bu evresindeki anormalliği belirtmek için gerekli spesifik kriterler saptanmamıştır.

Gestasyonel diabetes mellitus için yüksek risk grubundaki kişiler; glukoz intoleransı hikayesi olan yaşlı kadınlar, önceki hamileliklerinde gestasyonel yaşın uzun olduğu bebek doğurmuş yaşlı kadınlar, Tip 2 diyabetin yüksek riskine sahip etnik gruplardan gelen kadınlar veya açlık veya tesadüfi kan glukoz seviyesinin yüksek olduğu hamile kadınlardır.

Gestasyonel diabetes mellitus, fetüste ve annede zarar verici sonuçlara neden olabilir. Artmış açlık glukoz konsantrasyonu, hamileliğin son 4-8. haftasında intrauterin fetal ölüm ve konjenital anomalileri de içeren diğer komplikasyonlara neden olabilir (58). Şiddetli açlık hiperglisemisi olmayan GDM, artan perinatal mortalite ile ilişkili değildir, fakat GDM fetal makrozomi riskini artırır (59). Neonatal hipoglisemi, sarılık, polisitemi ve hipokalsemi GDM'un diğer ölümcül komplikasyonlarıdır. GDM veya hamilelik öncesi Tip 2 diyabeti olan kadınların çocukları genç erişkin veya adolesan dönemlerinde obezite, glukoz intoleransı ve diyabet için yüksek risk grubundadırlar (60).

Diyabet için yüksek risk özelliklerine sahip kadınlar, örneğin obezitesi olan, GDM geçmişi olan, glukozürisi olan, kuvvetli ailesel diyabet hikayesi olanlar hamilelikte en kısa sürede glukoz testine tabi tutulmalıdırlar. Yüksek riskli olan hamile kadınlarda, hamileliğin ilk trimesterinde, önceden bilinmeyen diyabet veya glukoz intoleransını tanımlamak uygundur. GDM için test genellikle gebeliğin 24-28. haftaları arasında uygulanır. Gebeliğin 24-28. haftaları arasında

GDM testi uygulanacak kadınlar; 25 ve üstü yaşlardaki kadınlar, kilolu kadınlar, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik grupta olan kadınlar, diyabetlilerle birinci derece akrabalığı olan kadınlar, anormal glukoz intoleransı hikayesi olan kadınlardır (61). Doğumu takiben GDM'lu kadınlar yeniden sınıflandırılmalıdır. GDM'li bazı kadınlar doğumu takiben diyabet ya da bozulmuş glukoz regülasyonuna sahip olacaklardır, fakat çoğunluğunda glukoz regülasyonu normale döner. Böyle kadınlar bununla birlikte, sonraki yıllarda diyabete ilerleme açısından yüksek risk taşırlar (34,62).

1.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı:

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT), bozulmuş glukoz regülasyonunun bir safhasıdır. IGT, glukoz toleransının, olması gereken seviyenin üstünde fakat diyabetin beklenen tanısal seviyesinden düşük olduğu kişilerde görülür (27,30). IGT, açlık glukoz konsantrasyonunun temelinde dayandırılarak tanımlanamaz, bu tür bireylerin kategorize edilmesinde OGTT'ne ihtiyaç duyulur. Hepsi olmasa da IGT'li kişiler diyabet gelişimi açısından yüksek riske sahiptirler (63). Bazıları normal glukoz toleransına döner, bazılarında da IGT yıllarca devam eder. IGT'li kişilerde, kendileriyle aynı yaşta olan normal glukoz toleransına sahip kişilere göre arteriyel hastalıkların gelişme riski yüksektir (64). Fakat bu bireylerde diyabet oluşmadıkça, diyabetin çok spesifik retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları çok nadir olarak gelişir (27,36). IGT, obezlerde, obez olmayanlara göre daha sık görülür ve insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile birlikte dir. IGT, normal glukoz toleransı ile Tip 2 DM gelişimi arasında geçici bir aşama olarak değerlendirilebilir.

Bozulmuş glukoz toleransı'lı kişiler, Tip 2 DM gelişiminde yüksek riske sahip oldukları için, bu bireyler arasında çeşitli randomize klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki, diyabetin gelişimi, hayat tarzına müdahale edilerek azaltılabilir veya ertelenebilir (örneğin fiziksel aktiviteler artırılarak ve kilo verilerek) (65-67). IGT'li hastalarda Tip 2 diyabet insidansını azaltan metformin (67), akarboz (68) ve glitazonlar (69) gibi çeşitli ilaçlar vardır.

1.5. Bozulmuş Açlık Glukozu:

Bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz homeostazisinin bir aşamasıdır. Bu kategori 1997 ADA ve 1999 WHO sınıflamasında, açlık glukoz seviyesi, normalden yüksek fakat diyabetliler için tanısal değerin altındaki bireyleri tanımlamak için kullanıldı (27,30).

Açlık plazma glukoz konsantrasyonu 100-125 mg/dL (5,6-7 mmol/L) olan bireyler, şimdi IFG'ye sahip kişiler olarak düşünülüyor (70). Eğer bir OGTT yapılırsa, bu kişilerin bazılarında IGT olacağı, bazılarının da diyabet olacağı görülebilir (2. saat sonunda plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL veya $\geq 11,1$ mmol/L) (Tablo 2.).

Bozulmuş açlık glukozu'nun kategorileri 1997'de ADA tarafından tanımlandı, bununla eş zamanlı olarak, diyabetin tanısı için açlık plazma glukoz konsantrasyonu 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L)'ye düşürüldü. IFG için, açlık plazma glukoz konsantrasyonu 100-125 mg/dL (5,6-7 mmol L) olarak belirlendi (27). Birçok popülasyondaki IFG'li oranı IGT'lilerden azdır (71,72).

Her iki kategoride bulunan kişiler Tip 2 diyabet gelişimi için yüksek risk grubunda bulunsa da (36-38,73), birçok toplumdaki IFG'lilerin oranı IGT'lilerden azdır.

1.6. Diabetes Mellitus'un Tanısı:

Eğer bir hastada susuzluk, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, uykuya meyil veya koma ve glukozüri varsa diyabet teşhisi, açlık hiperglisemisinin gösterilmesiyle konabilir (27,30). Eğer açlık glukoz konsantrasyonu diyabet için tanısal birimler içinde ise OGTT teşhis için gerekli değildir. Güvenilir bir test yapılmalıdır, çünkü bir diyabet tanısı, hastalar için ömür boyu süren ve hatırı sayılır sonuçlar taşır. Bireyler arası farklılık veya tam olmayan bir açlık yanlış tanı ile sonuçlanabilir. Eğer hasta asemptomatik veya minimal semptom varsa ve açlık kan veya plazma glukoz konsantrasyonları tanısal değilse, diyabet tanısının konması veya dışlanması için OGTT gerekli olur.

1.6.1 Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri (27):

1. Bir hafta arayla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya;
2. Diyabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması veya; (diyabete özgü semptomlar; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır).
3. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

1.7. Oral Glukoz Tolerans Testi:

Oral glukoz tolerans testi, sabah vaktinde, her zamanki olağan fiziksel aktivite ve en az 3 günlük sıkı bir diyet (>150 gr günlük karbonhidrat) yaptıktan sonra yapılmalıdır. Test öncesi gece boyunca 8-14 saatlik açlık olmalıdır, fakat hasta su içebilir. Hastalar test esnasında sigara içmemelidir. Test sonucunu etkileyebilen faktörler kaydedilmelidir (örn. medikasyon, inaktivite, enfeksiyonlar). Açlık kan örneği alındıktan sonra, hastalar 5 dakikalık süre içinde 150-300 mL su ile 75 gr glukoz içmelidirler. Çocuklar için glukoz miktarı 1,75 gr/kg olmalıdır. Kan örnekleri testten önce (açlık) ve testin başlangıcından sonra ikinci saatte alınmalıdır (26). Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülmedikçe kan örneği sodyum floridli bir tüpte toplanmalı ve plazmayı ayırmak için hemen santrifüj edilmelidir. OGTT sonuçları Tablo 2.'de verilen kriterlere göre yorumlanmalıdır.

Tablo 2. Diabetes mellitus tanı kriterleri ve glisemi evreleri ^a (27)

	Glukoz konsantrasyonu, mg/dL(mmol/L)	
	Kapiller tam kan ^b	Venöz plazma
Diabetes Mellitus		
Açlık	≥100 (≥5,6)	≥126 (≥7,0)
Glukozdan 2 saat sonra	≥200 (≥11,1)	≥200 (≥11,1)
Bozulmuş Glukoz Toleransı		
Açlık	<100 (<5,6)	<126 (<7,0)
Glukozdan 2 saat sonra	140-199 (7,8-11)	140-199 (7,8-11)
Bozulmuş Açlık Glisemisi		
Açlık	Uygulanmaz ^c	100-125 (5,6-6,9) ^c

a; 75 gr oral glukoz yüklemenden sonra ikinci saatteki değerler.

b; glukoz seviyeleri venöz tam kanda ölçülürse, yükleme dozu için cut-off değerleri değişkendir (30).

c; 2003 ADA tavsiyeleri (71), eşdeğer kapiller tam kan değerleri önerilmemiştir.

1.8. Gestasyonel Diyabetin Tam Kriterleri:

Diyabet olduğu bilinmeyen kadınlarda, gebeliğin 24-28. haftaları arasında GDM tarama testi yapılır. GDM değerlendirmesi iki yaklaşımdan biriyle yapılır. Biri hamile olmayanlardaki gibi 75 gr oral glukoz ile yapılan OGTT'dir. Birleşik Devletlerde yaygın olarak kullanılan alternatif bir metot iki evre göstermektedir. Öncelikle 50 gr oral glukoz yükünden 1 saat sonra plazma glukoz konsantrasyonunun ölçülmesidir. Venöz plazma glukoz değerleri 140 mg/dL veya daha yüksek olan kadınlara bir sonraki gün 100 gr veya 75 gr glukoz ile OGTT yapılır. Birleşik Devletlerde, obstetrisyenler arasında genele yayılmış 100 gr'lık OGTT kullanımı olduğu için ADA tarafından GDM'de tanısal değerler için 100 gr veya 75 gr oral glukoz kullanımı tavsiye edilmiştir (61) (Tablo 3.). WHO bir gecelik açlıktan sonra 75 gr OGTT'yi tavsiye etmektedir. 250-300 mL su içinde

75 gr glukoz ağız yolu ile verilir, 2. saat sonunda plazma glukoz ölçümü yapılır (30). Bu testler farklı kadınlardaki yüksek riskli gebelikleri ve olumsuz fetal sonuçların farklı risklerini tanımlarlar (73,74).

75 gr test kullanımı dünyanın birçok yerinde geniş bir kabul görür, fakat Birleşik Devletlerde daha az kullanılır. WHO'nun görüşüne göre eğer bir kadın 2 saatlik plazma glukoz değerlerinde 140 mg/dL veya daha yukarı ($\geq 7,8$ mmol/L) değere sahipse veya açlık plazma glukoz değerleri 126 mg/dL ve yukarı ($\geq 7,0$ mmol/L) değere sahip ise GDM olarak kabul edilir (Tablo 3.)

Tablo 3. ADA ve WHO gestasyonel diyabetin tanı kriterleri (27)

	ADA ^a (61)		WHO (30)
	75 gr oral glukoz yükleme mg/dL(mmol/L)	100 gr oral glukoz yükleme mg/dL(mmol/L)	75 gr oral glukoz yükleme mg/dL(mmol/L)
Açlık	95 (5,3)	95 (5,3)	≥ 126 ($\geq 7,0$)
1. saat	180 (10,0)	180 (10,0)	
2. saat	155 (8,6)	155 (8,6)	
3. saat	uygulanmaz	140 (7,8)	≥ 140 ($\geq 7,8$)

a: iki veya daha fazla venöz konsantrasyonu karşılaştırılmalı veya pozitif tanı için genişletilmelidir. Test 8–14 saatlik açlıktan ve üç günlük kısıtlı olmayan diyet (≥ 150 gr karbonhidrat/gün) ve limitsiz fiziksel aktivite sonrası yapılır. Hasta oturmalı ve sigara içmemelidir. ADA; American Diabetes Association, WHO; World Health Organization

1.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları:

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Kronik dejeneratif komplikasyonlar, en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturur. Uzun süre diyabeti olan olgularda tüm damarlarda bozukluklar gelişir. Değişiklikler hem kapiller ve arteriollerini yapan vasküler hücreleri, hem de bunların bazal membranlarını tutar. Bütün mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına karşın, klinik olarak ancak retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar (26). DM komplikasyonları Tablo 4.'de gösterilmiştir

Tablo 4. Diabetes mellitusun komplikasyonları

Akut komplikasyonlar

1. Hipoglisemi ve hipoglisemi koması
2. Diyabetik ketoasidoz koması
3. Hiperosmolar nonketotik koma
4. Laktik asidoz koması

Kronik komplikasyonlar

1. Diyabetik nefropati
 2. Diyabetik retinopati
 3. Diyabetik nöropati
 4. Diyabetik ayak
 5. Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon
-

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun daha önce bahsedildiği gibi uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna “kronik vasküler sendrom” da denir. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler, diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık Diyabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diyabete has ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır (75,76).

1.9.1. Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları (76):

1. Göz

- Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)
- Vitreus kanaması
- Rubeozis iritis
- Glokom
- Katarakt
- Oküler kas felci

2. Böbrek

- İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
- Kronik böbrek yetersizliği
- Renal papiller nekroz
- Kronik pyelonefritis
- Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

3. Periferik sinir ve MSS

- Somatik Diabetik nöropati
- Otonom Diabetik nöropatisi
- Diyabetik inmeler

4. Kardiyovasküler sistem

- İskemik kalp hastalıkları
- Diyabetik kardiyomyopati
- Diyabetik periferik arter hastalığı
- Diyabetik arterial organ beslenme bozukluğu

5. Deri ve bağ dokusu

- Necrobiosis lipoidica diabetorum
- Ksantoma Diyabetorum
- Granuloma annulare
- Fronkuloz
- Mikotik infeksiyonlar

6. Gebelik

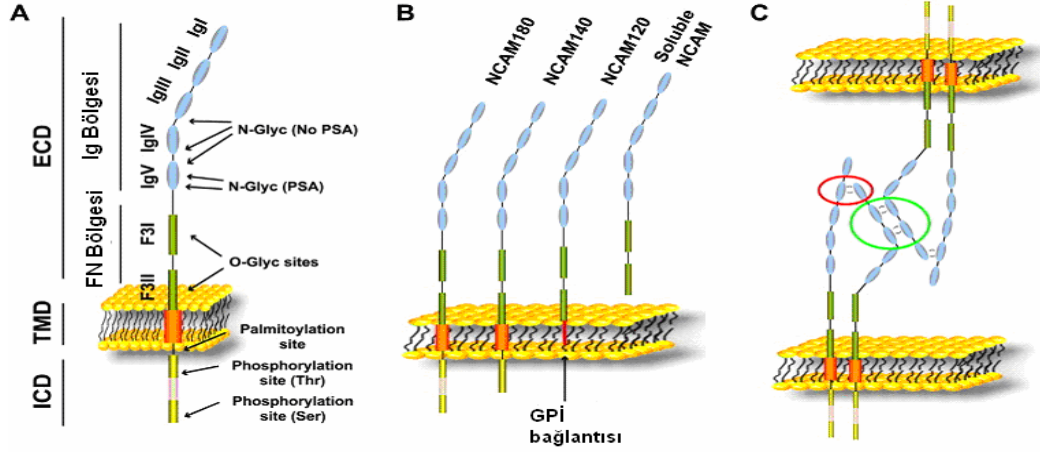
- İri bebek gelişimi insidansında artış
- Kongenital defekt (bebeğe)
- Gebelikte miad gecikmesi
- Neonatal hipoglisemi
- Neonatal ölüm değerlerinde artış

Diyabet periferik ve merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olur (2). Öğrenme ve hafıza bozulması diabetes mellituslu erişkinlerde gözlemlenmiştir (3,4). Diyabet kronik hiperglisemi yoluyla bilişsel bozukluklara yol açar (9). Diyabetik hastaların beyinlerinde elektrofizyolojik ve yapısal anormallikler vardır ki bunların bilişsel bozukluklarla bağlantılı olduğu bilinmektedir (5).

1.10. Hücre Adezyon Molekülleri (CAM):

Nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM), immünglobulin (Ig) üst ailesinin bir üyesi olup homofilik ve heterofilik mekanizmalar aracılığıyla hücre-hücre ve hücre-substrat etkileşimlerinde rol alan nöron gelişiminde düzenleyici olarak hareket eden yüzey glikoproteinleridir. Genlerin alternatif birleşmesi nedeniyle çeşitli NCAM izoformları oluşur. Bunlar protein temel yapısı ve plazma membranına tutunma biçimi yönünden farklılık arzederler. Beyinde molekül ağırlıkları 120, 140, 180 kDa olan 3 majör NCAM izoformu bulunmuştur (77-79). NCAM-140 hem pre- hem de post-sinaptik membranda eksprese edilir. Hücre-hücre adezyonunda ve nörit büyümesinde önemli rolü vardır (12). NCAM-120'nin gelişim sırasında en son ortaya çıkan izoform olduğuna dair bulgular vardır (80,81). NCAM-180 sinaptik plastisitede ve sinaptik kuvvetin stabilizasyonunda belirleyici role sahiptir (82,83).

Nöral hücre adezyon molekülleri -120 sadece hücre membranına kadar uzanırken, NCAM-140 ve NCAM-180 formları hücre içine doğru COOH zincirleri ile uzanmış transmembran proteinleridir. NCAM-120 molekülü glikosilfosfatidil inositol (GFİ) vasıtasıyla membrana tutunurlar ve sitoplazmada ilerlerler (Şekil 2). Ayrıca tüm NCAM yapılarının ekstrasellüler kısmına tutunmuş uçlarında 5 adet Ig bölgesi ve 2 adet fibronektin homolog bölgesi (Fn-III) bulunmaktadır (84). Bu moleküller hücresel göç, aksonal gelişme, sinaptik plastisite ve çevresel aksonların rejenerasyonunda önemli rol oynarlar (78,85-87).



Şekil 2.(84). NCAM'ın moleküler özellikleri. (A) NCAM proteininde bulunan postraslasyonel modifikasyonlar. (B) NCAM izoformlarının moleküler yapısı ve hücre zarı ile ilişkisi. (C) Hücreler arası NCAM etkileşimleri; bu etkileşimin olabilmesi için öncelikle cis-dimer oluşumu gereklidir. ECD: Ekstrasellular domain; TMD: Transmembran domain; ICD: İntrasellular domain; IgI–V: Ig-benzer domain I–V; F3I/II: Fibronektin tip 3 homolog domain I/II.

Nöral hücre adezyon molekülleri ve PSA-NCAM gibi hücre adezyon molekülleri nöral ağ plastisitesine ve kortikal yeniden organizasyona katkıda bulunurlar (88). NCAM'ın nöral plastisite ve hafıza oluşumuna katkıda bulunduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Uzun süreli potansiyasyon (LTP) elektrik stimülasyonu tarafından indüklenen sinaptik etkinlik artışı olarak tanımlanabilir ve hafıza oluşumunun temelinde yatan sinaptik plastisitenin bir modeli olarak değerlendirilmektedir (89,90). NCAM'ın LTP oluşumunda (sinaptik plastisitede) rolü vardır; NCAM bloke edici antikor uygulaması hipokampusta LTP oluşumunu engellemektedir (91). NCAM gen delesyonu yapılan sıçanlarda hafıza oluşumu ve LTP bozulmaktadır (92). Yine NCAM gen delesyonu yapılan fareler Morris water maze testinde kontrollere göre kötü performans göstermişler (93). Ayrıca diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozuklukları, hipokampusta değişmiş NCAM ekspresyon patterni ile ilişkili bulunmuştur (11).

Posttranslasyonel modifikasyonla NCAM lar arasındaki çeşitlilik daha da artar. α -2-8 bağlı sialik asit rezidülerinin uzun polimerlerine PSA denir. PSA yüksek derecede sialize edilmiş NCAM formlarının % 30 unu oluşturur ve PSA-NCAM olarak adlandırılır. Vertebralılarda PSA rezidüsünün homofilik

bağlanmayı azalttığı ve böylece hücre adezyonunu zayıflattığı düşünülüyor (94). NCAM'a bağlı PSA, membran temasını içeren hücre etkileşimlerinin kuvvetli bir regülatörüdür (95). Diğer bir deyişle PSA ile glikozilasyon NCAM'ın adheziv özelliklerini değiştirerek adhezif kuvvette azalmaya yol açar ve böylece sinapsların yeniden yapılanmasına izin verir (89).

Polisialik Asit erişkinde öğrenme ve hafıza süreçlerinin yer aldığı yapı olan hipokampusta da eksprese olmaktadır. PSA-NCAM'ın yapısal ve fonksiyonel değişiklik yeteneğini devam ettiren erişkin SSS bölgelerinde ekspresyonun devam etmesi bu molekülün olgun beyinde de plastisitenin devamı için önemli olduğunu göstermektedir (96,97). PSA- NCAM'ın akson büyümesi, fasikülasyon regülasyonu (98,99) ve hücre migrasyonunda rolü vardır (100).

1.10.1. Öğrenme ve Hafızanın Şekillenmesinde Nöral Hücre Adezyon Moleküllerinin Rolü:

Yapılan son çalışmalarda hipokampal mossy fiber sistemde NCAM ve PSA yapımının farelerde ayrıntılı analizinde, NCAM yapımının sadece nöronal regülasyon için önemli değil, ayrıca göç (migrasyon) gibi yapısal değişiklikler, aksonal büyüme ve fasikülasyon ile plastisite aktivitesi içinde gerekli olduğu gösterilmiştir (101).

Öğrenme üzerine NCAM'ın katılımının daha fazla kanıtı NCAM antikorlarının intraventriküler enjeksiyonu ile ratlarda, enjeksiyondan 6-8 saat sonra öğrenme ve uzun dönem hafızaya zarar verdiği, 48 saat sonra yapılan pasif sakınma cevabı testi ile gösterilmiştir (103). Aynı deneysel çalışma tavuklarda da yapılmış ve hafıza kaybına (amnezi) neden olmuştur (93). Aynı şekilde NCAM'dan yoksun bırakılan farelerde uzaysal öğrenme ve bulma yeteneğinin bozulduğu, Morris water maze testlerinde öğrenmelerinde geri kalmalar olduğu tespit edilmiştir (101,104). Bununla beraber öğrenmedeki bu yetersizliğin neden kaynaklandığı bilinmemektedir. NCAM'ın posttranslasyonel modifikasyonunda öğrenme ile ilgili değişiklikler gözlemlenmiştir.

Nöral hücre adezyon molekülleri sadece gelişme esnasında merkezi sinir sisteminin yapısal organizasyonuna katkıda bulunmaz, aynı zamanda beyindeki tahrip olmuş sinaptik modifikasyonlara da yardımcı olur. Bu nedenle NCAM

yapımının, özellikle PSA-NCAM'ın öğrenmenin ve uzun dönem hafızanın oluşumunda ne kadar gerekli olduğu anlaşılmaktadır (105).

1.11. Sinaptik Plastisite:

Sinir sisteminin gelişmesi nöronal döngüyü oluşturmak için yol gösteren sinaptik bağların yeniden oluşmasının devam ettirilmesiyle karakterize edilir. Erginlerde sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza oluşumu gibi fizyolojik ve patolojik şartların tanımlanması ve nöronal döngünün tamamlanmasıyla anlaşılır (106). NCAM'leri ve onun polisiale olmuş formunun (PSA-NCAM) nöronal plastisite ve sinapslarda çok önemli bir rol oynadığı bilinir (12).

Nöronal plastisite beyin fonksiyonlarından öğrenme ve hafıza formasyonunda önemli görevler alır (102). Kortikal nöronların farklılaşması ve iyileşmesi, sinaptik plastisitenin aktivite artışı için PSA-NCAM'ın güçlü bir şekilde yapımı oldukça önemlidir. Kortikal haritaların yeniden organizasyonunun temelini oluşturan mekanizmaları fonksiyonel iyileşmeler ile birleştirirler. Burada NCAM ve PSA-NCAM gibi birçok molekül rol oynar. Bunlar nöronal ağ plastisitesinde ilişki kurmaya yararlar, böylece kortikal yeniden organizasyona katkıda bulunurlar (88).

Çözünebilen NCAM tipleri beyinde, beyin omurilik sıvısında ve plazmada bulunur (11,78). NCAM'leri, hücre migrasyonunu, nöron uzanımını ve fasikülasyonunu etkileyerek beyinde sinapsların oluşumunda olası rol oynarlar. Ayrıca NCAM'ın etkisinin bloke edildiği farelerde olfaktor bulbusun ve hipokampustaki mossy fiber sistemin gelişiminin geri kaldığı gösterilmiştir (78). Bu nedenle NCAM molekülleri beyinin gelişmesi esnasında merkezi sinir sisteminin yapısal organizasyonuna girerken, olgun beyinde ise sinapsların yeniden oluşum ve düzenlenmesine katılmaktadırlar. Bu moleküllerin sinaptik plastisite dışında hücre göçü, aksonal büyüme, periferal aksonların yenilenmesinde de görev aldıkları düşünülmektedir (101).

1.12. Hipokampus:

Hipokampus, serebral korteksin değişik bir tipinden oluşan uzunca bir yapıdır. Gerçekte, temporal lob korteksin bir bölümünün, yan ventrikülün ventral

yüzünü oluşturmak üzere içeriye doğru katlanmasından ibarettir. Hipokampusun bir ucu amigdaloïd nükleuslara dayanır, kenarlarından biriyle de temporal lobun ventromedial korteksi olan parahipokampal gyrusla kaynaşır.

Hipokampusun, serebral korteks bölümlerinin çoğu ile olduğu kadar, limbik sistemin temel yapıları olan amigdaloïd, hipotalamus, septum ve korpus mamillare ile de sayısız bağlantısı vardır. Hemen her tip duyuşsal algı anında hipokampusun çeşitli bölümlerinin aktivasyonuna neden olur ve hipokampus birçok çıkış sinyallerini, hipotalamus ve limbik sistemin diğere bölümlerine dağıtır, özellikle en büyük çıkış yollarından biri fornikse gider. Böylece hipokampus da, amigdaller gibi duyuşsal giriş sinyallerinin uygun limbik reaksiyonları doğuracak ek bir kanaldır.

Hipokampusun bir başka özelliğı de çok zayıf elektriksel uyarıların, stimülasyonu kesildikten sonra saniyelerce devam eden lokal epileptik nöbetler meydana getirmesidir. Bu durum, hipokampusun normal fonksiyon durumlarında bile uzun süren sinyaller verebileceğini düşündürmektedir (107). Hipokampal epilepsi sırasında kişi çeşitli psikosomatik etkiler algılamaktadır. Bunlar arasında; koklama, görme, işitme, dokunma ve başkatipte halüsinasyonlar bulunur. Kişi bilincini kaybetme ve bu halüsinasyonların gerçek dışı olduğunu bilse bile, bunları bastıramaz, kontrol edemez. Hipokampusun bu aşırı duyarlılığının nedenlerinden biri belki de beyinin başka bölgelerindeki korteksten farklı olarak altı tabaka yerine ancak üç normal tabakası olan bir korteks tipinde olmasıdır.

Hipokampus, epilepsinin tedavisi amacıyla birkaç vakada cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu şahıslar daha önce öğrenmiş oldukları aktivitelerin çoğunu yeterli bir şekilde yapabilirler. Bununla beraber hemen hemen yeniden hiçbir şey öğrenemezler. Gerçekten kendileriyle her gün birlikte olan kişilerin bile isimlerini veya yüzlerini öğrenemezler. Ancak bir an için ya da aktiviteleri sırasında ne olduğunu anımsayabilirler. Böylece, yalnız kısa süreli primer bellekleri vardır. Bunlarda uzun süreli sekonder bellek oluşturma yetenekleri tamamen ya da büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Bu durum anterograd amnezi olarak isimlendirilmiştir. Hipokampusun bozulması, daha önce kazanılmış bellekte de bazı eksikliklere yol açar, yakın zamanlara ait bellek, uzak geçmişe göre biraz daha kuvvetlidir.

Hipokampus olfaktor korteksin bir parçası olarak gelişmiştir. En aşağı sınıf hayvanlarda, hangi besinlerin yenileceği, belirli objelerin kokusundan tehlikeli olabilecekleri, kokunun seksüel bakımdan davet edici olup olmadığını belirlemede ve hayati önem taşıyan diğer birçok kararların alınmasında önemli rol oynar. Böylece, beyinin gelişiminde, hipokampus kritik karar verici nöronal mekanizmayı oluşturarak, giriş sinyallerinin önemli tiplerini ve önem derecelerini belirleme fonksiyonunu yürütür. Belki de beyinin öteki bölümleri geliştikçe, öteki duysal alanlardan hipokampusa gelen bağlantılar bu karar verme yeteneği ile ilgili rolü devam ettirmektedir.

Hipokampusun, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesine neden olan dürtüyü sağladığı ileri sürülmüştür. Yani bazı tip sinyalleri kalıcı deponun yer aldığı uzun süreli belleğin depo alanlarına taşır. Mekanizma ne olursa olsun, hipokampus olmadan, uzun süreli belleğin pekiştirilmesi mümkün olmamaktadır (108).

Öğrenme ve hafıza, limbik sistem de dahil olmak üzere, merkezi sinir sisteminin birçok bölgeleri ile ilgili kompleks fonksiyonlardır. Yeni edinilen bilgilerin depolanmasında hipokampusun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hipokampusu etkileyen lezyonu olan hastalarda kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülemediği gözlenmiştir. Lezyonun sol hipokampusta olduğu durumlarda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda ise görsel hafıza etkilenmektedir (109).

Her türlü duysal algı, anında hipokampusun çeşitli bölümlerini aktive eder. Korteks ile alt sinirsel oluşumlar arasında algılama, limbik sistem, soyut düşünme ve algılama, öğrenme, hafıza (bilgi depolama), uzaysal hafıza gibi verilerin aktarılmasında hem köprü hemde kavşak rolü oynar (110).

1.13. Öğrenme ve Bellek:

Hayvanlara ve özellikle insana ait bir nitelik, davranışını deneyimlere göre değiştirebilme yeteneğidir. Öğrenme bunu gerçekleştirebilmek için bilgi kazanabilme, bellek bu bilgiyi koruma ve depolamadır. Açıkça görüleceği gibi bu iki olay birbiri ile yakından ilişkilidir ve her ikisinin birlikte ele alınması gerekir.

Fizyolojik bakış açısından bellek, net (eksplisit) ve gizli (implisit) olarak iki tipe ayrılabilir. Tanıma belleği veya deklaratif bellek olarak da adlandırılan net bellekte, bilinç eşleniktir ve hipokampus ile beyinin medial temporal loblarının diğer bölümlerinde depolamaya bağımlıdır. Olaylara (epizodik) ve sözcük, kural, dile ait (semantik) bellek olarak alt gruplara ayrılır. Gizli bellek uyanıklığı içermez ve buna varlığı anlaşılmayan veya refleksif bellek de denir. Bunun depolanması, en azından bazı durumlarda, hipokampusta işlemlemeyi içermez ve diğer şeylerin yanısıra, beceri, alışkanlık ve koşullu refleksleri kapsar. Diğer yandan, bisiklet sürme gibi etkinlikler, tam olarak öğrenilinceye kadar başlangıçta tanıma belleği oluşturup daha sonra refleksif belleğe geçer.

Eksplisit bellek ile implisit belleğin çeşitli formları şunları içerir:

- Saniyeler ile dakikalar boyu süren, bu sırada hipotalamustaki veya başka yerlerdeki işlemlerin, kavşak etkinliğindeki uzun süreli değişikliğe dayandığı kısa süreli bellek,
- Belleğin yıllarca ve bazen yaşam boyu depolandığı uzun süreli bellek.

Kısa süreli bellek sırasında anı kalıntıları travmalar ve çeşitli ilaçlarla bozulabilir, halbuki uzun süreli anı kalıntıları bozulmaya belirgin şekilde dirençlidir. Çalışan bellek, kişi bir bilgiye dayanan girişim planlarken bilgiyi hazır tutan kısa süreli bir bellek tipidir.

İmplisit bellek, bir kez kazanıldıktan sonra bilinçsiz ve kendiliğinden gerçekleşir hale geçen beceri ve alışkanlıkları kapsar. Bu bellek, daha önce karşılaşmış olma sonucu sözcük veya cisimlerin tanınmasını kolaylaştıran durumu da içerir. Bunun bir örneği, ilk birkaç harfin söylenilmesi sonucu bir kelimenin daha kolay hatırlanmasıdır. İmplisit belleğin diğer çeşitleri, asosiyatif olan ve olmayan formlara ayrılabilir. Asosiyatif olmayan öğrenmede organizma tek bir dürtü ile öğrenirken asosiyatif öğrenmede organizma bir dürtünün diğer dürtü ile olan ilişkisini öğrenir.

Alışkanlık (habitüasyon), nöral bir uyarının defalarca yinlendiği basit bir öğrenme şeklidir. Bir uyarı ilk kez uygulandığında, o canlı için yeni olup bir tepkime uyandırır. Bu uyarı yinlenecek olursa, giderek daha az elektriksel cevap oluşturur. En sonunda denek uyarana alışır ve buna aldırış etmez. Duyarlanma

(sensitizasyon) bir anlamda bunun tersi olan bir olaydır. Yinelenen uyaran, eğer hoş veya hoş olmayan bir başka uyaranla bir veya daha fazla birlikte verilirse daha büyük bir cevap meydana getirir. Uyaranların uyandırma değerinin benzeri yoğunlaşmasının insanda meydana geldiği bilinmektedir. Çeşitli tür gürültüler arasında uyuyan annenin bebeği ağlayınca hemen uyanması buna örnektir. Alışkanlık asosiyatif olmayan bir öğrenme örneğidir. Asosiyatif öğrenmenin klasik örneği koşullu reflekstir. Koşullu bir refleks, önceden cevap oluşturmayan veya çok hafif bir cevap oluşturan bir dürtüye karşı, bu dürtünün, bu cevabı normal olarak uyandıran bir diğer dürtüyle tekrar tekrar eşleştirilmesiyle kazanılan bir refleks cevaptır (111).

Bellekte kilit öge, seçilmiş kavşak bağlantıların gücünde değişiklik olmasıdır. En basit olanlar hariç bütün bellek biçimlerinde, bu değişiklik protein sentezini ve genlerin etkinleştirilmesini içerir. Bu olay, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçiş sırasında görülür. Hayvanlarda, her eğitim oturumunu izleyen beş dakika içinde anestezi uygulanır, elektroşok verilir veya protein sentezini bloke eden ilaç, antikör veya oligonükleotidler kullanılırsa, uzun süreli öğrenilmiş cevapların kazanılması önlenir. Bu girişimler, eğitim oturumlarından dört saat sonra yapılırsa kazanım üzerine herhangi bir etki görülmez. İnsanda bu olayların karşılığı, beyin sarsıntısı veya elektroşok tedavisinden hemen önce gerçekleşmiş olaylara ait belleğin yitimidir (retrograd amnezi). Bu amnezi, deney hayvanlarındakinden daha uzun dönemleri kapsarsa da uzak bellekler el değmemiş olarak kalır (111).

Hafıza ve öğrenme yaşla bağlantılı nörodejeneratif hastalıklarda bozular. Bu hastalıkların belirli bölgelerde ROS'nin aşırı bulunmasının bir sonucu olduğuna inanılır. Beyin, radikal oksijen oluşumunun nisbeten yüksek olması, kolaylıkla okside olabilen lipidlerin yüksek konsantrasyonlarda varlığı ve antioksidan savunma sisteminde nisbeten olan eksiklik yüzünden oksidatif strese hassastır (112-114).

1.14. Deneysel Diyabet ve Serbest Radikaller:

Diyabetin ortaya çıkışında oksidasyonun rolü olduğuna dair bulguların çoğu deneysel diyabette kullanılan iki ilaç olan alloksan ve STZ ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu kimyasal maddelerin her ikisi de oksidan madde

meydana getirerek Langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip ederler. Hücre tarafından yeterli miktarda tutulan alloksan, askorbat ve tiollerle reaksiyona girerek onların antioksidan etkilerini engeller ve oksidanların üretimi ile β hücre hasarına neden olur. Bir glukonitrozüre olan STZ'nin etki mekanizması ise daha az anlaşılmıştır. Ancak STZ'nin uygun olmayan NO cevapları meydana getirdiği, NO cevabının neden olduğu adacık hücre yıkımının artmasının diyabeti oluşturduğu düşünülmektedir. DM'un başlangıcında sıklıkla pankreas adacık hücrelerinde inflamasyon vardır ve bu insülitiste fagositlerden salınan serbest radikaller önemli rol oynar. Sitokinler de β hücrelerinde serbest radikallerin oluşumuna yol açarlar (115-118). STZ ilişkili diyabet, Tip-1 diyabet için bir deneysel model olarak karakterize edilir ve endojen kronik stresin örneğini sağlar (119,120). STZ ilişkili diyabette ilerlemiş yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin hem periferel hem de merkezi sinir liflerinde meydana geldiği tanımlanmıştır (121,122).

Oksidatif stres diyabetik komplikasyonlar ve diyabetin altında yatan bir mekanizma olarak değerlendirilir. Serbest radikaller sürekli olarak çevresel uyarılarla etkileşim ve normal metabolik sürecin sonucu olarak vücutta üretilir. Fizyolojik şartlar altında antioksidanların büyük bir bölümü canlı ortamda serbest radikal üretiminin olumsuz etkilerine karşı vücudu korur (121). Oksidatif stres, radikal üretimi ve radikal yok edici sistem arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanır. Örneğin; serbest radikal üretiminin yükselmesi veya antioksidan aktivitenin düşmesi ki her iki durumda da oksidatif stres meydana gelebilir. Diyabetlilerde protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu sonradan lipid peroksidasyonunu katalizleyen serbest radikaller üretebilir (17,18). Bunların yanı sıra diyabetlilerde antioksidan savunma sisteminin bozuklukları gösterilmiştir; antioksidan enzimlerde değişiklik, bozulmuş GSH mekanizması ve azalmış askorbik asit seviyeleri görülmektedir (19-22). Ancak canlı ortamda yüksek oksidatif stres asla açık olarak gösterilememiştir. Tiyobarbütirik asit analiz maddesi kullanılarak hayvan ve insan modellerinde yapılan çalışmalarla, diyabetik yapıda lipoproteinler ve membranlarda LPO'nun yükselmiş olduğu gösterilmiştir (124).

Oksidatif strese sebep olan serbest radikal gruplarından biri ROS'dur. ROS diyabetlilerde yükselir. Bunun ana kaynakları glukoz otooksidasyonunun ve metabolitlerinin dahil olduğu metabolitlerdir. Bunların yansısı ilerlemiş glikasyon, değişken prostanoid üretimi ve anormal veya etkisiz mitokondriyal fonksiyon vardır (125). Periferal sinirler için ROS direkt olarak nöronları ve Schwann hücrelerini tahrip edebilir ve diyabet ile birlikte antioksidan koruma mekanizmalarını tehlikeye atar. Bu yüzden diyabetik sıçanlarda siyatik sinir LPO'nu yükselmiştir ve süperoksit dismutaz seviyeleri ve indirgenmiş GSH formu, GSH peroksidaz ve redüktazda bir değişiklik olmamasına rağmen azalmıştır. Daha uzun bir dönemde bu dorsal sinir kökü gangliyonlarında son zamanlarda gözlemlendiği gibi onların mitokondrileri ve hücre yapıları üzerine kötü etkilerinin yanı sıra, demiyelinizasyon ve aksonapati gibi kümülatif nörodejeneratif değişikliklere yol açabilir. ROS ayrıca periferal sinirlerin de dahil olduğu, birçok organın perfüzyonunu sağlayan damar fonksiyonları üzerine de etki yapar. Bu etki, deneysel modellerde sinir fonksiyonunda en başta beliren bozukluklardan sorumludur.

Nitrik oksit, ROS için önemli bir vasküler hedeftir. Süperoksit NO'yu nötralize eder ve peroksinitrit formu endotel tahribine sebep olabilen hidroksil radikallerinin bir kaynağıdır. Bu yüzden oksidatif stres, hiperglisemiye akut maruz kaldıktan sonra bile bazı deneysel preparatlarda açıkça görülen vasküler endotele bağlı gevşemeyi azaltır.

Kontrol edilmeyen hiperglisemili diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati ve nöropati riski daha yüksektir. Bu hastalıkların bazıları genetikdir, diğerleri membranın glikasyonunun yükselmesi, sorbitol akümüülasyonu ve hiperglisemi tarafından sebep olunan aldoz redüktazın aktivasyonu ile bağlantılı olabilen bazı proteinlerle ilişkilidir. Protein glikasyonu, lipoproteinlerin oksidasyonu, trombosit kümeleşmesi ve kanın hiperkoagülabilitesi gibi risk faktörleri bir ölçüde hipergliseminin direk sonuçlarına ve DM'de vasküler hastalıkların gelişmesine farklı derecelerde katkıda bulunurlar.

Oldukça önemli bir metabolik düzensizlik olarak bilinen ve hiperglisemi ile karakterize edilen diyabet olgularında serbest radikal oluşumunda artış olmaktadır. Diyabette serbest radikal üretiminin arttığı ve radikal bağlayıcı

sistemlerde azalma olduğu ileri sürülmüştür. Bu gelişmeler diyabet komplikasyonlarının patogeneğinde serbest radikallere olan ilgiyi arttırmıştır (126).

1.15. Diyabetik Ratlarda Öğrenme Eksiklikleri:

Diyabetle birlikte ortaya çıkan oksidatif stres, hafıza ve öğrenme bozukluklarına yol açar. Bu olaya serbest radikallerin etkisi büyüktür. Eğer diyabetin başlangıcında insülin subkutan yapılırsa kan glukoz seviyeleri 25 mmol'den normal seviyesine (7 mmol) düşürülerek öğrenme eksiklikleri önlenebilir. Ama bu uygulamaya diyabet başlangıcından 10 hafta sonra başlanırsa ki bu zaman öğrenmenin bozulmuş olduğu zaman aralığıdır, bu durumda sadece az miktarda gelişme vardır. Morris water-maze performansında yaşlı sıçanlarda görülen bazı bozukluklar, diyabetik serebral fonksiyon bozukluğu ve yaşlanma arasında bir etkileşimin var olduğunu göstermiştir ki bu bozukluklar genç-erişkin sıçanlarda beklenen etkilerden daha büyüktür (127).

STZ ilişkili diyabetik sıçanlarda diyabet başlangıcından 10 hafta sonra Morris water maze testinde öğrenme eksiklikleri görülmeye başlamıştır (127,128). İşin uzaysal versiyonuna bakıldığında ise diyabetik sıçanların Morris water maze testinde son eğitimlerinde bile ısrarla havuzun kenarlarına kaçmaya teşebbüs ettikleri yapılan çalışmada gözlemlenmiştir. Ancak kontrol sıçanlarında böyle bir davranış görülmemiştir. Bu, diyabetik sıçanların kontrollerden daha düşük düzeyli anlayışa sahip olduğuna işaret eder (128).

1.16. Glutasyon (GSH):

Glutasyon, organizmanın tüm hücrelerinde bulunan, hücrenin protein yapısı dışındaki sülfidril içeriğinin % 90 kadarını oluşturan bir tripeptiddir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden gamma glutamil sistein sentetaz ve glutasyon sentetaz enzimleriyle oluşur (129).

Serbest bir sülfidril grubuna sahip olan indirgenmiş GSH, hücre içi bir sülfidril tamponu olarak etkilidir ve hücreleri oksidatif ve toksik etkilere karşı korur. Eritrositlerde bulunan indirgenmiş GSH, hemoglobinin sistein gruplarını ve

diğer hücre proteinlerinin tiol gruplarını indirgen şekilde tutar. Böylece hemoglobini oksidasyondan koruyarak hücrenin bütünlüğünü sağlar (129).

Glutasyon, hidrojen peroksidi, lipid peroksidleri, disülfidleri, askorbati ve serbest radikalleri indirgeyebilir. GSH'un peroksidlerle ve disülfidlerle reaksiyonu sonucu glutasyon disülfid oluşur. Glutasyon disülfid düzeyindeki artış oksidan stresin bir göstergesidir. Glutasyon disülfid, tiol içeren proteinlerin konformasyon ve aktivitesi üzerine zararlı etkileri olan bir maddedir (130,131).

1.17. Lipid Peroksidasyonu (LPO):

Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur (132,133).

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikroviskozitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (134,135).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) üretimi ile sonuçlanmaktadır (132). Membran komponentlerinin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi iç membranların bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca difüzyonla geçebildiğinden deoksiribonükleik asitin nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (132,134).

1.17.1. Lipid Peroksidasyonu, Prostaglandinlerin Nonenzimatik Etkileşimi:

Membran lipidlerinin peroksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonuna ve membran proteinleri ile lipidler arasında bağ oluşumuna neden olarak hücre

ölümünü hızlandırır. LPO, DM'un erken dönemlerinde başlar. Endonöral damarlara ve endotel hücrelerine toksik etkilerinden dolayı, sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olurlar.

Lipid peroksidler; vasküler endotele direkt zarar verebileceği gibi, prostoglandin biyosentezini de etkileyerek diyabetik nöropati patogenezinde rol oynar. Lipid hidroperoksidler endotelyal prostasiklin sentezini azaltırlar (136).

1.18. Glial Fibriller Asidik Protein:

Astrositler beyinde nöronların yaşamlarını sürdürmesinde önemli bir rol oynarlar ve nöronların fizyolojik olarak fonksiyon görmeleri için gerekli olan iyonik çevrenin düzenlenmesini sağlarlar. Glial hücreler merkezi sinir sistemine karşı olan tahripleri takiben başlangıçtaki hücrel cevapları oluştururlar. Reaktif gliosis fiziksel ve kimyasal tahriplerden kaynaklanan nöronal bozukluğa karşı astrositlerin bir reaksiyonudur. Bu olay astrositler için spesifik belirleyici olan GFAP'in aşırı bir ekspresyonuyla karakterize edilir. GFAP bir intrasellüler intermediate filamenttir. GFAP'nin stabil astrosidik süreçlerde esas olduğu ve hatta nöronal hasarlarda merkezi sinir sisteminin morfojenezi için kritik bir materyal olduğu bilinmektedir. Nöronal hasara cevap olarak astrositler GFAP yapımını hızlandırır (16,104).

1.19. Oksidatif Stresin Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi:

Hafıza ve öğrenme yaşla bağlantılı nörodejeneratif hastalıklı kişilerde bozular. Yaşla birlikte insan anlayışının nörolojik karışıklıklar tarafından takip edilen dejenerasyonuna sinir sisteminin oksidatif tahribi tarafından sebep olunabileceği düşünülmüştür. Beyin ve sinir sisteminin, fazla miktarda oksijen kullanan lipit bakımından zengin nöral parankimadan yüksek oranda içermesi ve düşük antioksidatif enzimlere sahip olmaları yüzünden peroksidlerin tahribine karşı diğer dokulardan daha fazla hassas oldukları düşünülmektedir (137,138). Beyinin yaşlanmasıyla ilgili son çalışmalarda Alzheimer hastalığının yanısıra normal olarak beyin yaşlanması boyunca oksidatif tahribin arttığı gösterilmiştir (139,140). Motor fonksiyonları ve bilişsel kontrol için düşünülen serebral korteks

ve hipokampus oksidatif strese oldukça hassas olarak görülürler ve antioksidanlara ihtiyaç duyarlar (141). Oksidatif strese maruz kalan ratlarda, serebral korteks ve hipokampusun sinapslarında süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin normal ratlarla karşılaştırıldığında yükseldiği, katalaz aktivitesinin düştüğü rapor edilmiştir ((142). Deneysel olarak meydana getirilmiş oksidatif stresle serebral korteks ve hipokampusun tahribiyle neden olunan nörodejenerasyonu engellemek için melatonin ve vitamin E gibi antioksidanların kullanımının önemi tespit edilmiştir (143,144,145,146).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ratlarda oksijen eksikliği durumunda elektron mikroskopuyla gözlemlenen değişikliklere sinaptik veziküllerin normal olmayan akümüasyonu, sinir hücre çekirdeklerinin deforme olması ve şişmiş mitokondriler gibi örnekler verilebilir. Bu bulgular nörotransmisyon fonksiyonunda bir eksikliğin olduğuna işaret eder (139,147).

Hiperglisemi ile uyarılan oksidatif stres, diyabetin en sık gözlemlenen komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropatinin gelişmesini sağlar (148,149).Serbest radikaller, lipit, nükleik asit, karbohidrat gibi biyolojik makromoleküllerle etkileşirler ve oksidatif strese sebep olarak diyabetle bağlantılı nöropatolojiye katkıda bulunan nöronal ölümü meydana getirirler (150). Diabetes mellitus'ta antioksidan kullanımı ve oksidatif stresin rolleri çok sık olarak çalışılmıştır (151,152).

1.20. Melatonin:

İlk kez 1958 yılında Lerner ve arkadaşları tarafından bir çalışmada pineal bezden salgılanan bir hormon tespit edilmiştir. Kurbağalardaki melanofor hücrelerini etkilediği için “melatonin” adı verilmiştir (153). Diğer pineal indollerine kıyasla hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olduğumuz melatonin'in temel fizyolojik fonksiyonları uyku, davranış ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi ile immün sistem ve reproduksiyon ile ilişkili etkileridir (154,155,156). Yine, nörotropik bir özelliğe sahip olduğu ve bu nedenle de bellek fonksiyonu ile de ilişkili olduğu artık bilinmektedir (157).

Pineal bezin başlıca hormonu olan melatonin, vücut fonksiyonlarını ışık-karanlık ritmine göre düzenlemede önemli bir role sahiptir. Büyük oranda gece salgılanması sebebiyle karanlık hormonu olarak da bilinir. Gece maksimum, gündüz ise minimum düzeydeki salınımı ile “sirkadiyen salınım ritmi” göstermektedir (158,159,160). Bu nedenle serum melatonin konsantrasyonu geceleri yüksek, gündüzleri ise düşüktür (161). Laboratuvarda, fotik stimülasyon uygulanan hayvanlarda karanlığın başlamasından 8 saat sonra melatonin düzeyi maksimum değerine ulaşmıştır. Melatonin salgılanması, akşam başlamakta, gece yarısı maksimum düzeyine ulaştıktan sonra sabah azalma göstermektedir (162). Sistemik kan dolaşımı, pineal bez, beyin-omurilik sıvısı, idrar ve hücre içindeki melatonin konsantrasyonu geceleyin gündüz ölçülen düzeyinin 10 katına kadar ulaşabilen bir artış göstermektedir (162,163).

1.20.1. Melatoninin Salınım Kontrol Mekanizmaları ve Sentezi:

Göze gelen ışık uyarısı sonucu retinohipotalamik traktuslar ile hipotalamustaki suprakiazmatik nukleus aktive olmaktadır. Daha sonra spinal kord yolu ile süperior servikal gangliona gelen pre-ganglionik lifler de ganglion hücrelerine ait post-ganglionik sempatik lifler pineal sap yolu ile pineal bezdeki pinealosit hücreleri ile sinaptik bağlantılar yapmaktadır. Sözü edilen sinaptik iletimde rol oynayan transmitter norepinefrindir. Pinealositler arasında norepinefrin salınımı ile onların sekretuar fonksiyonları başlatılmaktadır (164).

Pineal bez ile sistemik dolaşım arasında kan-beyin bariyeri bulunmadığı için, kandaki triptofan pinealositlere kolayca ulaşabilmektedir (165,166). Aktif transport ile pinealosit sitoplazması içine alınan triptofan’dan triptofan 5-hidroksilaz enzimi etkisiyle 5-hidroksitriptofan oluşur. Bu da 5-hidroksi triptofan dekarboksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi triptamin (serotonin)’e dönüştürülmekte ve N-asetil transferaz (NAT) enzimi etkisiyle N-asetil serotonin’e dönüşmektedir. Daha sonra, N-asetil serotonin ise; hidroksi indol-O-metil transferaz (HIOMT) enzimi yardımıyla, N-asetil 5-metoksitriptamin (melatonin) haline gelmektedir (164,167,168).

Kural olarak, pineal bezde serotonin miktarı gündüz yüksek ve gece düşük düzeylerde iken, melatonin miktarı ise serotoninin tam tersi bir ritm göstermektedir. Gece pineal bezdeki serotonin miktarının azalmasının nedeni; melatonin sentez ve salınımının geceleyin artış göstermesidir. Bu bağlamda, melatonin sentezinde; pineal bez ve retina'da bulunan iki enzim önemli bir rol oynamaktadır: NAT enzimi ile HIOMT enzimi. Bu enzimlerin salınımı; gündüz ışıktaki azalmasına karşın, gece karanlıkta 100 kata ulaşan bir artma göstermektedir (154,155,168).

Gündüz, pineal bez ve presinaptik terminallerde serotonin miktarı maksimum düzeyde olup sürekli depolanmaktadır (162). Gece ise, suprakiazmatik nükleus'tan gelen uyarı sonucu postsinaptik aralıkta norepinefrin salınımı maksimum düzeyde olmaktadır. Norepinefrin'in % 85'i postsinaptik pinealosit membranında bulunan beta adrenerjik reseptörlerine ve geri kalan % 15'i ise alfa adrenerjik reseptörlerine bağlanmaktadır. Norepinefrinin hücre membranına bağlanması sonucu adenilat siklaz enzimi aktive olmakta ve oluşan cAMP ile melatonin sentezinde rol oynayan NAT enzimi aktifleşmektedir. Bu da, melatonin sentezinde önemli ölçüde bir artışa neden olur. Eğer hem alfa ve hem beta adrenerjik membran reseptörleri stimüle olur ise cAMP miktarı ve melatonin sentezinde artış olmaktadır. Pinealositlerde üretilen melatonin; çok hızlı bir şekilde bu hücrelerin komşuluğunda yer alan kapillerlere bırakılmak suretiyle sistemik kan dolaşımına karışmaktadır (155).

1.20.2. Melatoninin Serbest Radikal Giderici Antioksidan Etkisi:

Aerobik solunum esnasında, kullanılan oksijen'in % 1'i "serbest radikal" adı verilen ve ileri derecede reaktif olan; hidroksil radikali, hidrojen peroksit radikali, superoksit anyon radikali ya da singlet oksijen radikali adı verilen toksik maddeler oluşturmaktadır (166,174,175). Bu radikallerden "hidroksil radikali" hücre zarında bulunan membran fosfolipidleri ile "lipid peroksidasyonu" adı verilen bir reaksiyona girmek suretiyle, malondialdehit (MDA) adı verilen bir ürünün oluşmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres adıyla da bilinen bu reaksiyon sonucu, hücre membranının stabilitesi bozulmakta ve hücre içinde fazla

miktarda kalsiyum birikmesi neticesinde hücre ölümü olmaktadır (155,166,169,174,175).

Diğer yandan vücutta serbest radikallerin neden olduğu değişik toksik durumların düzeltilmesi için enzimatik (sitokrom oksidaz, katalaz, glutatyon peroksidaz vb. gibi) ya da enzimatik olmayan (vitamin E, vitamin C, vitamin A vb. gibi) antioksidanlar görev yapmaktadır (155,166,174,175). Melatonin de organizma için en zararlı radikal olan “hidroksil radikali”ni ve böylece de “lipid peroksidasyonu” reaksiyonunu engelleyen güçlü bir antioksidandır. Vücuda her yoldan uygulanabilen, hızla absorbe olabilen ve ileri derecede “lipofilik” özelliği nedeniyle tüm dokulara kolayca difüze olabilen bir maddedir. Melatonin hem direkt hem de indirekt olarak etki eder. Direkt olarak serbest radikalleri giderir, indirekt olarak antioksidan fonksiyon gösterir (24).

Melatonin; hidroksil radikali ve peroksil radikalini detoksifiye eder. Süperoksit anyon radikalinin direkt olarak yakalanmasında az etkilidir. Süperoksitin parçalanmasında görevli olan süperoksit dismutaz enziminin mRNA düzeyini artırır. H_2O_2 'yi uzaklaştıran katalitik fonksiyonlu esansiyel bir enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesini artırır. Melatonin diğer radikal yakalayıcılarından daha hızlı bir şekilde OH'i yakalar. Böylece OH tarafından oluşturulan DNA hasarını azaltmaktadır. Makromolekülleri oksidatif stresten koruması DNA ile sınırlı değildir. Melatonin uygulaması, antioksidan enzimlerin mRNA'sını artırmaktadır (25).

Serbest radikal giderici etki için herhangi bir membran reseptörü bağlantısına ihtiyaç göstermediği iddia edilmektedir. Bu nedenle melatonin diğer serbest radikal giderici antioksidanlardan çok daha güçlü bir madde olup, antioksidan özelliği glutatyondan 5 kez ve mannitol'den ise 15 kez daha etkindir (176,177). Melatonin, hem hücre membranı ve hem de hücrenin nükleusunda serbest radikallere karşı sürekli bir şekilde savaş halindedir. Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu saptanmıştır (175).Yine nitrik oksitinin neden olduğu lipid peroksidasyonu da melatonin verilerek suprese edilebilmektedir. İskemi-perfüzyon durumlarında da serbest radikal ve lipid peroksidasyonu oluşumunun melatonin verilerek önemli ölçüde azaltıldığı saptanmıştır (178).

Melatonin hem serbest radikalleri etkisiz hale getirerek, hem de antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır. *İn vitro* çalışmalarda vitamin E, vitamin C ve indirgenmiş glutasyon gibi antioksidanlar ile melatonin karşılaştırılmış, vitamin E'den iki kat etkili bulunmuştur. Ayrıca iskemi-reperfüzyon sonrası aşırı serbest radikal oluşmasını engelleyerek, başta sinir dokusu olmak üzere diğer organlarında da koruyucu bir etkiye neden olmaktadır (166).

Melatoninin doku rejenerasyonu üzerine olan olumlu etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla değişik doku türleri kullanılmıştır. Doku rejenerasyonu ve hücrel mitotik aktivite üzerine "hızlandırıcı" bir etki göstermektedir. Diğer yandan pinealektomi uygulanan hayvanlarda doku kollajen içeriğinde artış olduğu ve melatonin verilince de kollajen yapımının baskılandığı bildirilmiştir. Deneysel nörodejenerasyon modellerinde, hayvana melatonin verilince serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunun engellendiği tespit edilmiş, dejenerasyon gelişmesi önlenmiştir (179).

Melatoninin beyin fonksiyonları üzerinde depresif bir etki gösterdiği saptanmıştır. Yine antioksidan bir etki göstermesi nedeniyle nöroprotektif bir özelliğe sahiptir. Öte yandan GABA üzerinden etki etmek suretiyle homeostatik sistem kontrolünde de rol aldığı düşünülmektedir. Melatonin hem hidroksil ve hem de peroksil radikallerini giderici antioksidan özelliği nedeniyle nöronal aktivite üzerindeki analjezik, antikonvülf ve depresif etkileri ile nöroprotektif bir ajandır (179,180). Oluşumundan serbest radikallerin sorumlu tutulduğu bir çok merkezi sinir sistemi hastalığı (alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı vb.), ateroskleroz ve immün sistem hastalıklarına melatonin sentez ve salınımının azalma gösterdiği, yaşlılık döneminde rastlanmaktadır. Bu nedenle klinikte bu hastalıkların tedavisinde melatonin kullanımı tavsiye edilmektedir (168,178).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları:

Deneylerde kullanılan Wistar-Albino cinsi sıçanlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezin’den temin edildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler, özel çelik kaplarda ve su da paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikası’nda özel olarak hazırlanan pelletler halindeki sıçan yemleriyle beslendi. Sıçanlara verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 5.’de belirtilmiştir. Sıçanların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

Tablo 5. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

Yem maddeleri	%
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Manganez, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

2.2. Deneysel Uygulamalar:

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının buldukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi. Çalışma için 12 adet dişi sıçan seçildi.

Anne sıçanlar üç gruba ayrıldı. Birinci grup diyabet (STZ ile oluşturulan), ikinci grup diyabet+melatonin grubu, üçüncü grup kontrol grubu olmak üzere dörder sıçan alındı. Anne adayı sıçanlar, on beş gün boyunca vajinal smear ile takip edilerek, ovuluar siklusları belirlendi. Siklus bozukluğu göstermeyen sıçanların ovulasyon zamanları tespit edilerek çiftleştirildi. Vajinal smearde sperm saptanan sıçanların gebe olacakları varsayılarak diyabet oluşturulacak 8 dişi sıçana 40 mg/kg intraperitoneal STZ enjekte edildi. STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra sıçanların kuyruk veninden kan glukoz seviyeleri tanısal bir glukoz kiti kullanılarak ölçüldü. Kan glukozu 200 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlar diyabetik kabul edildi. Uzun dönemde yavruların davranış ve hareketleri üzerine etkileri olduğu bilinen yüksek glukokortikoid seviyeleriyle ilgili problem oluşmaması için, gestasyon boyunca, STZ uygulanmış anne sıçanlar üzerinde glukoz takibi yapılmadı. Diyabetik sıçanlara gebeliğin son üç günü, Kinney ve arkadaşlarının (10) kullandığı gibi 5 İU/kg/gün NPH insülin sabah tek doz subkutan uygulandı.

Diyabet grubunda başlangıçta iki gebelik, diyabet+melatonin grubunda bir gebelik, kontrol grubunda dört gebelik oldu. Diyabet ve diyabet+melatonin gruplarında yeni gebelikler yapıldı. Her grupta dörder tane sıçanda gebelik oluşturuldu. Gebelikleri normal seyretti. Diyabet grubunda toplam 32, diyabet+melatonin grubunda 34, kontrol grubunda 36 yavru sıçan doğdu. Takiplerinde diyabet grubundaki yavru sıçanların 6'sı, diyabet+melatonin grubunun 5'i, kontrol grubunun ise 2'si öldü.

Diyabet, melatonin ve kontrol grubundan yedişer yavru doğumdan hemen sonra GFAP, NCAM, LPO ve GSH çalışılmak üzere total beyini disseke edildi ve kuru buzda donduruldu. Analizler yapılana kadar -80 °C'de saklandı. Yavru sıçanlar 1 aylık oluncaya kadar anneleri tarafından aynı kafeste beslendi, bu süre içerisinde anneye diyabet için herhangi bir tedavi verilmedi. Birinci ayın sonunda yavrular annelerinden ayrılarak cinsiyetlerine göre farklı kafeslerde beslendi.

Morris Water Maze testi için annesi diyabet olan (STZ grubu) 7 erişkin erkek sıçan (2 aylık), annesi diyabet olup melatonin uygulanan (STZ + melatonin grubu) 7 erişkin erkek sıçan (2 aylık) ve annesi normal (kontrol grubu) 7 erişkin erkek sıçan (2 aylık) alındı. 75 gün sonra tüm gruplara Morris Water Maze öğrenme testi yapıldı.

2.3. Morris Water Maze Testi:

Morris Water Maze Testi sıçan ve farelerde yaygın olarak kullanılan bir öğrenme ve bellek testidir (181). Morris'in su tankı, sirküler bir tank olup, 120 cm çapında galvanizli ve 50 cm yüksekliğindedir. Su tankı 25 cm kadar su ile dolduruldu ve siyah renge boyanarak suyun 2 cm altına bırakılan 10x10 cm'lik siyah renkli platformun görünmesi engellendi. Suyun ısı 24±2 C derecede sabit tutuldu. Tankın yerleştirildiği konum ve platform yeri deney süresince sabit tutuldu. Deneklerin, bulunduğu yerin uzaysal konumunu algılayabilmeleri için görsel bir işaret tank dışına yerleştirildi (visual cues).

Su tankı sanal olarak 4 kısma ayrıldı ve platform bu kadranslardan birinin ortasına yerleştirildi. Sıçan diğer 1/4 oranındaki alanlardan birine bırakıldı ve yüzerek 60 sn içinde platformu bulması beklendi. Platformu bulunca 30 sn orada dinlenmesine izin verildi, sonra alınıp ayrı bir kafeste 30 sn bekletildi. Tekrar su tankına bırakılarak aynı işlem her hayvan için 4 kez tekrarlanıp platformu bulma süreleri kaydedildi. 60 sn içinde platformu bulamayan sıçan alınıp platforma bırakıldı ve 30 sn dinlenmesine izin verildi. Her hayvan için 5 gün süreyle aynı denemeler yapıp süreler kaydedildi.

Belleğin pekiştirilme işlemini test etmek için, 5 günlük testten 24 saat sonra probe testi yapıldı. Bu testte, platform tanktan alındı ve denekler yüzdürüldü. Deneklerin doğal olarak platformun önceden bulunduğu tankın dörtte birlik kısmında daha çok arama yapması beklenir. Bu süre belleğin pekiştirilmesini ölçer. Deneklerin eski platformun bulunduğu dörtte birlik alanda yüzdükleri süre kaydedildi.

2.4. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin Alınması:

Deneysel uygulamalar sonrasında etik kurulun aldığı kararlara uygun olarak dekapite edilen yenidoğan sıçanların total beyinleri alındı, hacimleri belirlendi, kuru buzda hemen donduruldu. Örnekler darası alınmış olan eppendorf tüplere aktarıldı. Ağırlıkları hassas terazide tartılarak belirlendi ve analizler yapıncaya kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklamaya alındı.

2.5. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin SDS-PAGE ile Analizi:

Serbest ve serbest olmayan protein örnekleri Laemmlı tarafından belirtildiği şekilde hazırlanan SDS-PAGE ile incelendi (182).

Jel oluşturmak için uygun bir pozisyonda tutturulan iki cam arasına yerleştirilmek üzere 10 ml'lik separating jel solusyonu hazırlandı. Hazırlanan bu jel solusyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla belirli kısımlardan sıkıştırılarak kaset haline getirilen iki cam levha arasına aktarıldı. İki cam levha arasına jel ilave edilirken üst kısımda tarak dişlerinin yüksekliği kadar ($\approx 1\text{cm}$) bir boşluk bırakıldı. Hazırlanan kaset şeklindeki bu iki cam levha arasındaki jel yaklaşık olarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek aralarındaki akrilamid monomerlerinin polimerleşmesi sağlandı. Daha sonra iki cam levhanın üst kısmına örnek sayısına uygun sayıda dişe sahip tarak yerleştirildi.

Tarak dişlerinin aradolgu maddesi olarak ifade edilen stacking jel 10 ml kadar hazırlandı. Hazırlanan bu jel solusyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla, jel kasetine yerleştirilmiş olan tarak dişleri arasındaki boşluklar dolduruldu. Bu dolgu iki camın en üst seviyesine kadar tamamlandı. Stacking jel çok çabuk polimerize olduğundan işlemlerin kısa sürede yapılmasına dikkat edildi. 25-30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek polimerleşme sağlandı. Tarak, polimerleşmesi tamamlanan jelden çıkarıldı. Bu işlem sırasında jel de meydana gelen ve örneklerin bırakılacağı yuvaların bozulmamasına dikkat edildi. Cam levhalardan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirildi. Protein çözücü solusyonu; 0,125 M Tris (pH 6.8), % 2'lik SDS, % 0.002 oranında Bromofenol mavisi, % 20'lik gliserol, %10'luk merkptoethanol şeklinde hazırlandı. Yaklaşık olarak 150 μl olarak alınan her bir protein örneğine eşit oranda çözücü

solusyondan ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Tarak dışının genişliğine bağlı olarak, hazırladığımız karışımdan 10-20 µl kadar transfer edildi. Tank içerisine yeterli miktarda tank solusyonu ilave edildi.

Güç kaynağından önce düşük bir voltajla (150 V) akım elektroforeze verildi. 5-10 dakika sonra voltaj değeri yükseltildi (180-200 V). Çıplak gözle izlenilebilen mavi boya bandı jelin alt kısmına gelince elektroforez cihazı kapatıldı.

Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra kaseti oluşturan iki cam birbirinden ayrılarak aradaki jel çıkarıldı. Protein bantlarının görünür hale gelebilmesi için bu jel % 1.25'lik Coomassie blue boya ortamına alındı. Burada en az yarım saat en çok bir gece boyunca oda sıcaklığında bekletildi.

Boya solusyonundan alınan jel boyayı giderici solusyon (destain solusyon) ortamına alındı. Arasına çalkalanarak protein bantlarının dışındaki boya maddesi uzaklaştırıldı. Boya giderici solusyonda 5'er dakika bekletildi ve solusyon döküldü. Jel tekrar boya giderici ortama alındı ve bu işlem 2-3 kez tekrarlandı. Böylece jel üzerinde bulunan protein bantlarının dışındaki boya giderilmiş olundu. Jel üzerinde görünür hale gelen protein bantlarının fotoğrafları bir kamera yardımıyla çekildi.

2.6. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinin Western Blot ile Analizi:

Yenidoğan sıçan total beyin örneklerinin western blot analizi Baydaş ve arkadaşları tarafından uygulanan metoda göre yapıldı (183).

Jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımı (blotlama): SDS-PAGE tamamlandıktan sonra poliakrilamid jel blotlanmak üzere alındı. Nitroselüloz membrana transferin gerçekleştirilmesi için poliakrilamid jel ile nitroselüloz membran (Schleicher and Schuell, Inc., USA) yüzeyleri arasında boşluk kalmayacak biçimde karşı karşıya getirildi ve bunlar filtre kağıtlarıyla sarılmış bir şekilde blotlama düzeneğine yerleştirilerek tampon solusyonuyla doyuruldu. Soğutulmuş tampon solusyonuyla doldurulmuş tanka yerleştirilen düzenek için 60 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Bu şekilde proteinlerin transferi sağlanmış oldu.

Spesifik olmayan reaksiyonları engellemek için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama): Blotlama işlemi bittikten sonra petri kutularına alınan nitroselüloz membranlar tampon solusyonla [$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.025 M), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (0.075 M), NaCl (1.45 M)] çalkalayıcı üzerinde 3 kez 5 dakika olacak şekilde yıkandı. Spesifik olmayan bağlanmalar, 100 mM NaCl, 20 mM Na_2HPO_4 , 20 mM NaH_2PO_4 (pH: 7.2) tamponunda % 1'lik taze sığır serum albumini ile 37 °C'de 90 dakikalık inkübasyonla bloklandı.

Özgül antikorlarla tepkime: Primer antikor olarak poliklonal rabbit anti-rat NCAM ve GFAP antikorları kullanıldı. NCAM ve GFAP primer antikorları % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:2000 oranında hazırlanarak kullanıldı. Nitroselüloz membranlar NCAM ve GFAP antikorları ile +4 °C'de gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Daha sonraki safhada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solusyonuyla yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra nitroselüloz membranlar % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 oranında hazırlanan, peroksidazla konjuge edilmiş goat-anti-rabbit immünoglobulinle 37 °C'de 90 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. Sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solusyonuyla yıkandı.

Bantların görüntülenmesi: Bantların görüntülenmesi için 1 M Tris (pH: 7.4) tamponunda % 0.03-0.05 oranında hazırlanmış diaminobenzidin solusyonu kullanıldı. Diaminobenzidinle reaksiyon sonucu nitroselüloz membranlar üzerindeki bantlar kısa bir süre sonra görünür hale geldi. 5-10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda diaminobenzidinle renklendirilen bantlar net olarak görüldükten sonra nitroselüloz membranlar iyice yıkandı. Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Lab. Works 4.0 (Ultra Violet Products Ltd. Combridy, CD₄ 1TG UK) software programı kullanılarak analiz edildi.

2.7. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinde Lipid Peroksidasyonu Ölçüm Yöntemi:

Doku LPO; (Malondialdehit 4-Hidroksialkenal (MDA+4-HDA)) seviyeleri, LPO-586 (Oxis International, Inc., Portland, USA) ticari kiti kullanılarak tespit edildi.

2.8. Yenidoğan Sıçan Total Beyin Örneklerinde Glutasyon Ölçüm Yöntemi:

Örneklerdeki GSH seviyeleri, GSH-400 (Oxis International, Inc., Portland, USA) ticari kiti kullanılarak tespit edildi.

2.9. İstatistik:

Elde edilen veriler SPSS-12 bilgisayar paket programına yüklendi. İstatistiksel analizlerde; NCAM, GFAP, LPO, GSH düzeylerinin gruplar arası anlamlığı ANOVA, Morris Water Maze öğrenme testinin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmanın başında 4 kontrol, 4 diyabet, 4 diyabet + melatonin oluşturulacak dişi sıçan seçildi. Diyabet grubunda başlangıçta iki gebelik, diyabet+melatonin grubunda bir gebelik, kontrol grubunda dört gebelik oldu. Diyabet ve diyabet+melatonin gruplarında yeni gebelikler yapıldı. Sıçanların gebelikleri normal seyretti. Diyabetik sıçanların kan glukoz seviyeleri 231 ± 3.2 mg/dL, diyabet + melatonin grubu 210 ± 3.4 mg/dL kontrol grubunun 120 ± 3.1 mg/dL idi. Gebelikleri normal seyretti. Diyabet grubunda toplam 32, diyabet+melatonin grubunda 34, kontrol grubunda 36 yavru sıçan doğdu. Takiplerinde diyabet grubundaki yavru sıçanların 6'sı, diyabet+melatonin grubunun 5'i, kontrol grubunun ise 2'si öldü.

Diyabet, diyabet+melatonin ve kontrol grubunda doğan yedişer yavru dekapite edilerek GFAP, NCAM, LPO ve GSH çalışıldı.

Morris Water Maze Testi için çalışmaya, annesinde deneysel diyabet oluşturulan 7 erkek erişkin sıçan, annesinde diyabet oluşturulup melatonin tedavisi uygulanan 7 erkek erişkin sıçan ve annesi normal olan 7 erkek erişkin sıçan alındı.

Deney gruplarının vücut ve total beyin ağırlıkları Tablo 6.'de görülmektedir.

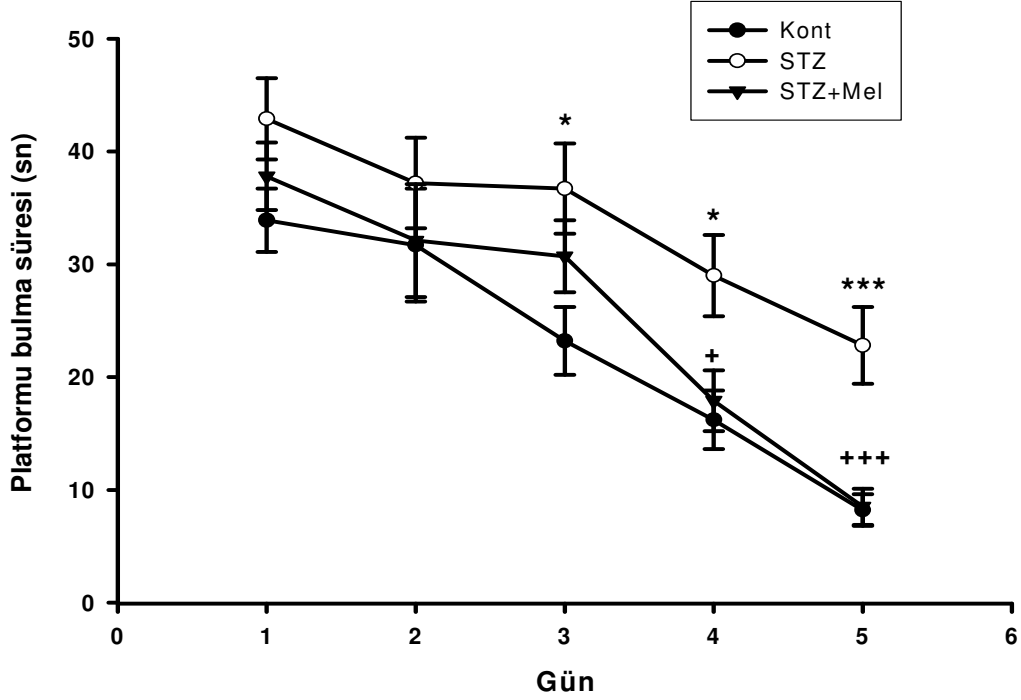
Tablo 6. Deney gruplarının ortalama vücut ve total beyin ağırlıkları.

	Kontrol	Diyabet	Diyabet+Melatonin
VücutAğırlığı (gr)	171 ± 9.3	211.8 ± 6.3	200 ± 5.2
TotalBeyin Ağırlığı (gr)	1.76 ± 0.07	1.92 ± 0.08	1.81 ± 0.07

3.1. Morris Water Maze Öğrenme Testinin Sonuçları:

Diyabet, diyabet+melatonin ve kontrol grubunda öğrenme yeteneğinin 1. günden 5. güne doğru giderek arttığı gözlemlendi. Diyabetik anne yavrularının (STZ grubu sıçanlar) platformu bulma süreleri kontrole göre 3., 4. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olup daha uzundu (sürenin uzun olması öğrenmenin daha kötü olduğu anlamına gelmektedir, $p < 0.05$, $p < 0.001$). Gebelik süresince melatonin uygulanması STZ grubundaki davranış performansındaki kötüleşmeyi

4. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzeltti, ⁺p<0.05, ⁺⁺⁺p<0.001). Şekil 3.' te deney gruplarının günlere göre ortalama platformu bulma zamanları görülmektedir.

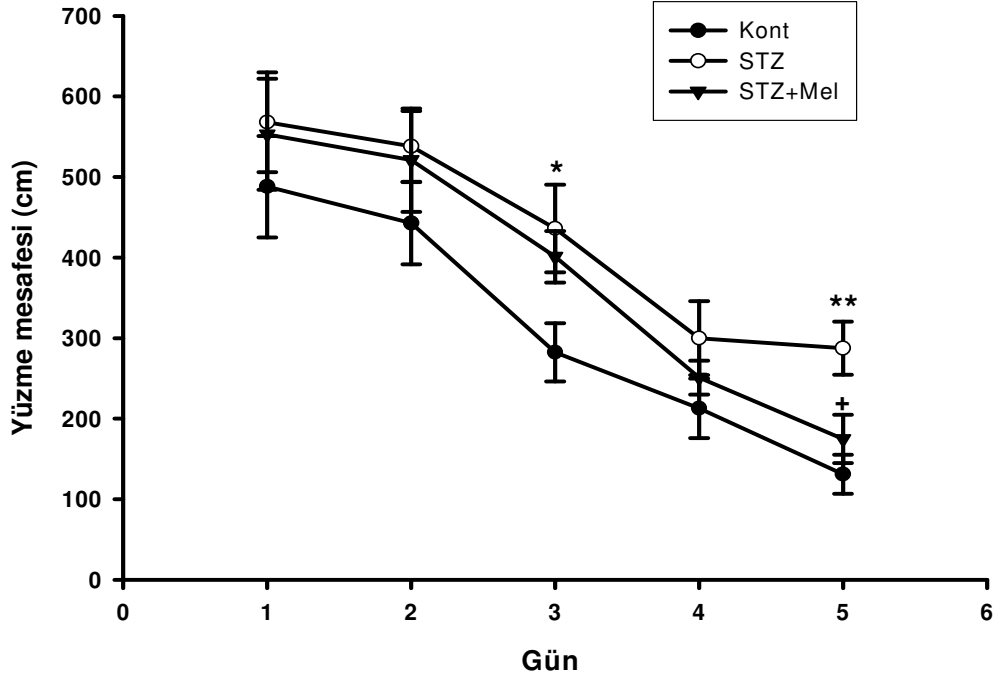


Şekil 3. Water Maze Testi: Her üç grubun günlerdeki ortalama platformu bulma süreleri.

STZ grubunun platformu bulma süresi kontrole göre 3.,4. ve 5. günlerde daha uzun (*p<0.05, ⁺⁺⁺p<0.001). STZ+Mel grubunun platformu bulma süresi STZ grubuna göre 4. ve 5. günlerde daha kısa (⁺p<0.05, ⁺⁺⁺p<0.001). Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

Diyabet, diyabet+melatonin ve kontrol grubunun platformu bulmak için katettikleri ortalama yüzme mesafeleri 1. günden 5. güne doğru giderek azaldığı gözlemlendi. Diyabetik anne yavruları (STZ grubu sıçanlar) platformu bulmak için kontrole göre daha uzun mesafe yüzdü (mesafenin uzun olması öğrenmenin daha kötü olması anlamına gelmektedir) STZ ve kontrol grubu arasındaki fark 3. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05, p<0.001). STZ+Melatonin grubu sıçanlar, STZ grubuna göre platformu bulmak için 5. günde istatistiksel

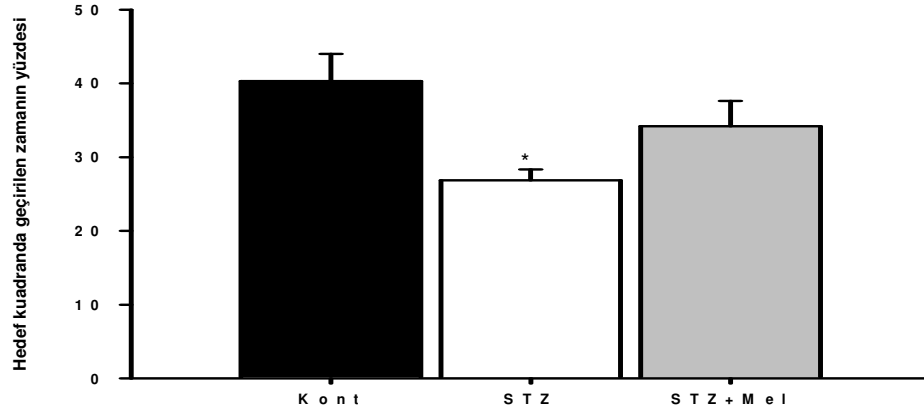
olarak anlamlı olup daha kısa mesafe yüzdüler ($^{\dagger}p<0.05$). Şekil 4.'de gruplarının günlere göre platformu bulmak için katettikleri mesafe görülmektedir.



Şekil 4. Water Maze Testi: Her üç grubun günlerdeki platformu bulmak için katedilen yüzme mesafesi.

STZ grubunun platformu bulmak için katettiği mesafe kontrole göre 3. ve 5. günlerde daha uzun ($^*p<0.05$, $^{**}p<0.001$). STZ+Mel grubunun platformu bulmak için katettiği mesafe STZ grubuna göre 5. Günde daha kısa ($^{\dagger}p<0.05$). Kont: Kontrol; STZ: Streptozotocin; STZ+Mel: Streptozotocin + Melatonin

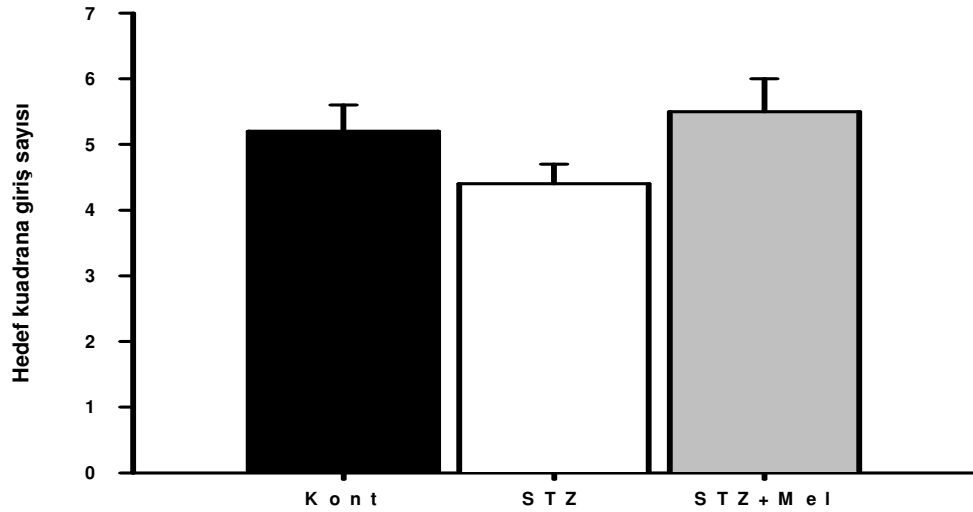
Probe test belleğin pekiştirilmesini test eden bir deneştir. Daha önce platformun bulunduğu kuadranda deneğin geçirdiği süre yüzde oran olarak ölçülmektedir. Diyabetik anne yavruları (STZ grubu sıçanlar) kontrol grubuna göre probe test sırasında kaldırılan platformun daha önce lokalize olduğu kuadranda daha az zaman süresi bulundular (daha az süre bulunmak belleğin pekiştirilmesinin kötü olduğu anlamına gelmektedir $p<0.05$). STZ+Melatonin grubu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da STZ grubuna göre hedef kuadranda daha uzun süre bulundu. Bu da melatoninin hafıza bozukluğunu kısmen düzelttiği anlamına gelmektedir. Şekil 5. Deney gruplarının daha önce platformun bulunduğu kuadranda geçirdikleri zamanı yüzde oran olarak göstermektedir.



Şekil 5. Probe testi; Her üç grubun başlangıçta platformun lokalize olduğu hedef kuadranda geçirdikleri zamanın yüzdesi.

STZ grubu kontrole göre hedef kuadranda daha az kaldı (* $p < 0.05$). STZ+Mel grubu, STZ grubuna göre hedef kuadranda daha fazla kaldı fakat istatistiksel anlamlı değil. Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

Deney gruplarının başlangıçta platformun lokalize olduğu kuadrana giriş sayıları da değerlendirildi, fakat gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6).

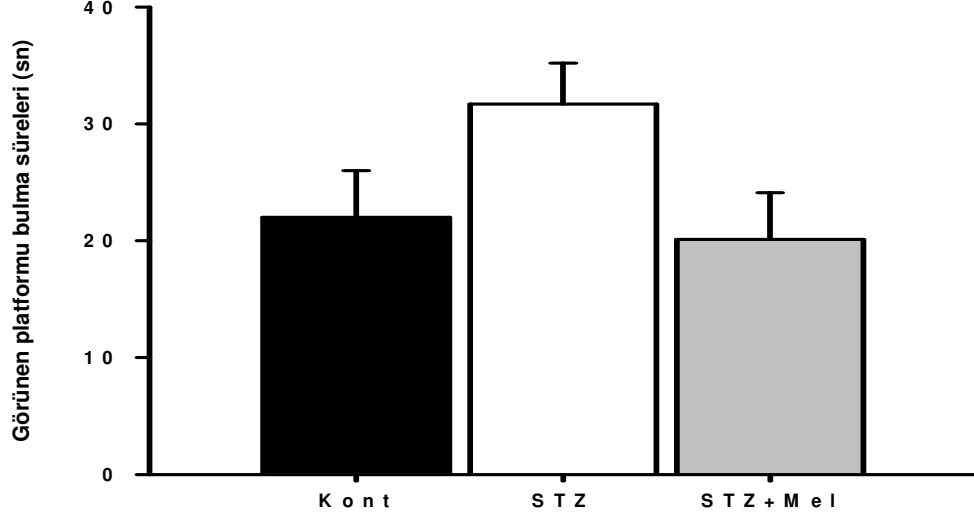


Şekil 6. Her üç grubun hedef kuadrana giriş sayıları. Gruplar arasında anlamlı bir fark yok.

Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

Visuel test görsel, fiziksel veya sensorimotor defektlerin olup olmadığını test eden bir deneştir. Platformu görünür hale getirdikten sonra yapılan visuel

testte, her üç grubun platformu bulma süreleri arasında önemli bir fark olmadığı görülmektedir (Şekil 7.). Bunun anlamı her üç gruptaki sıçanların görsel, fiziksel veya sensorimotor defektlerinin olmadığıdır.



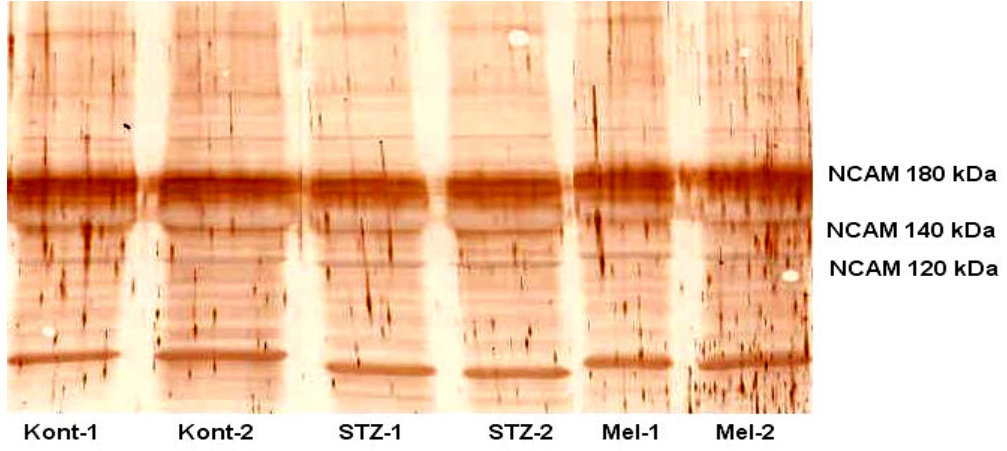
Şekil 7. Deneklerin visuel testte platformu bulma süreleri.

Gruplar arasında anlamlı bir fark yok. Kont: Kontrol; STZ: Streptozotocin; STZ+Mel: Streptozotocin + Melatonin

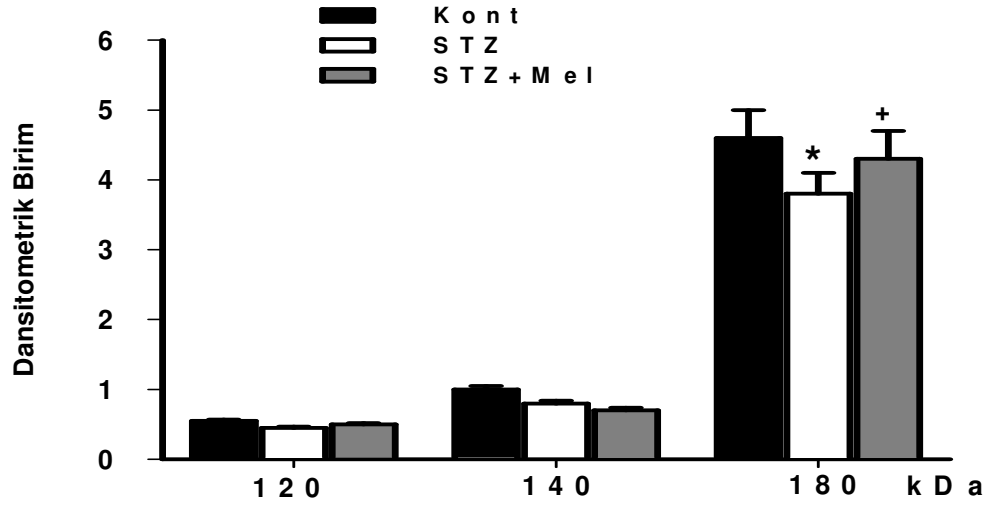
3.2. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde NCAM Düzeyleri:

Her üç grupta yenidoğan total beyinde NCAM 180 izoformunun düzeyi diğer izoformlardan daha yüksek bulundu. STZ grubundaki yavru total beyinde NCAM'ın 180 kDa'lık izoformunun ekspresyonu kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). STZ+Melatonin uygulanan grupta NCAM 180 ekspresyonunun STZ grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 8.).

(A)



(B)



Şekil 8. Her üç grupta yenidoğan total beyinlerinde NCAM protein ekspresyonunun immünblot (A) ve dansitometrik analizleri (B).

STZ grubundaki NCAM'ın 180 kDa'lık izoformunun ekspresyonu kontrole göre anlamlı olarak daha düşük ($p < 0.05$). STZ+Melatonin uygulanan grupta NCAM 180 ekspresyonunun STZ grubuna göre anlamlı olarak arttı ($^+p < 0.05$). Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

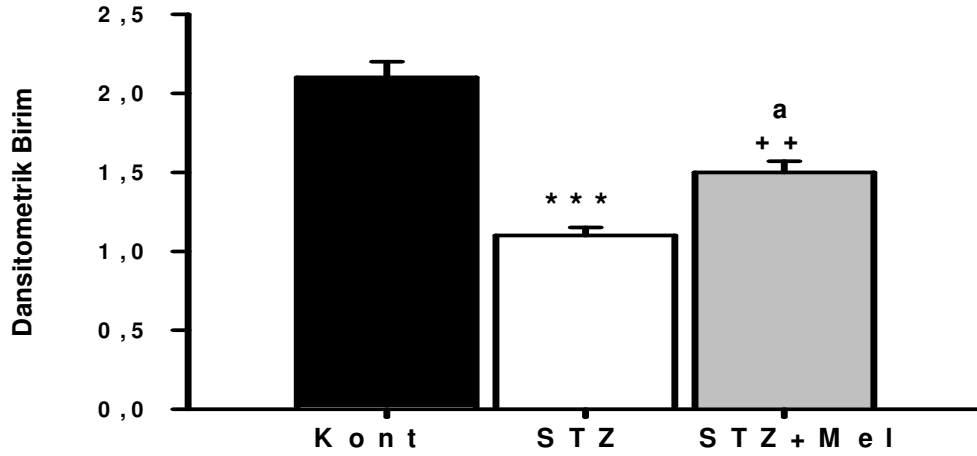
3.3. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde GFAP Düzeyleri:

Diyabetik yavru sıçanlardaki (STZ grubu) yavru total beyininde GFAP' in 49 kDa'lık esas bandı kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). STZ+Melatonin uygulanan grupta GFAP ekspresyonunun STZ grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.01$) (Şekil 9).

(A)



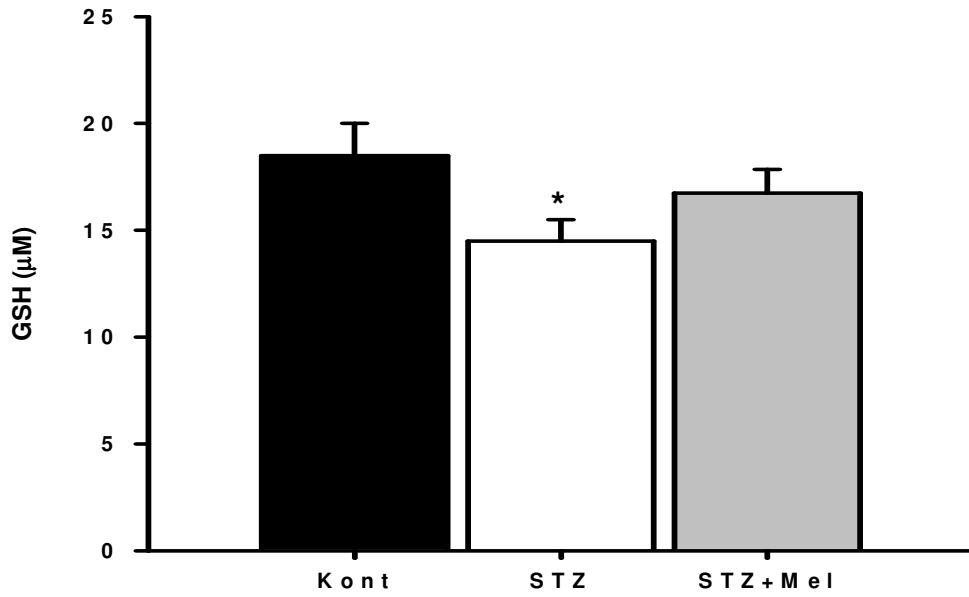
(B)



Şekil 9. Her üç grupta yenidoğan total beyinlerinde GFAP protein ekspresyonunun immünblot (A) ve densitometrik analizleri (B). STZ grubundaki GFAP' nin 49 kDa'lık bandı kontrole göre anlamlı olarak daha düşük (** $p<0.001$). STZ+Melatonin uygulanan grupta GFAP ekspresyonunun STZ grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (** $p<0.01$). Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

3.4. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde Glutasyon (GSH) Düzeyleri:

Deney gruplarında yenidoğan sıçanların total beyinlerinde GSH seviyeleri ölçüldü. GSH düzeylerinin STZ grubundaki yenidoğan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$). STZ+Melatonin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da STZ grubuna göre total GSH miktarında artış gözlemlendi (Şekil 10.).



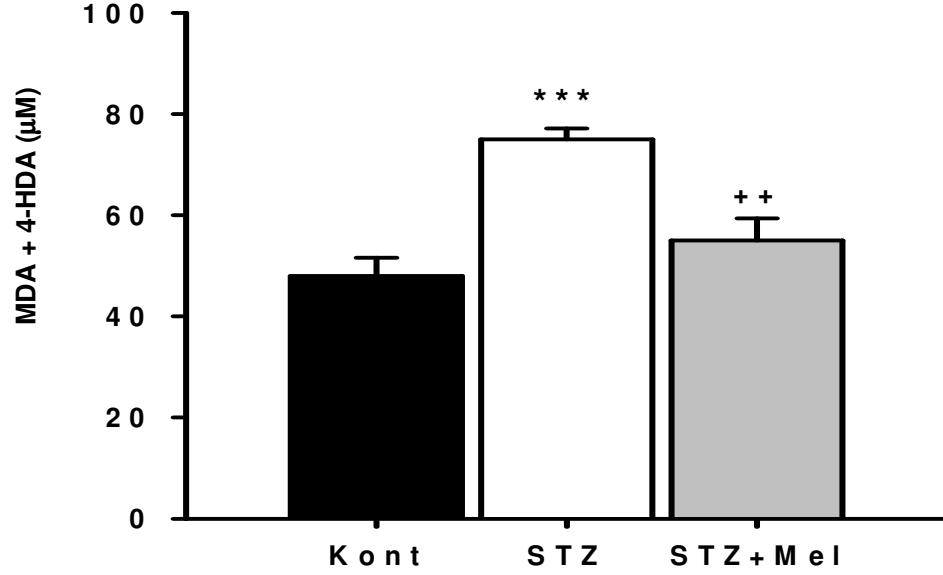
Şekil 10. Her üç gruptaki yenidoğan sıçanların total beyinlerindeki glutasyon (GSH) düzeyleri.

STZ grubundaki GSH düzeyi kontrole göre daha düşük * $p<0.05$. STZ+Mel grubu GSH düzeyi STZ grubuna göre daha yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı değil. Kont: Kontrol; STZ: Streptozotosin; STZ+Mel: Streptozotosin + Melatonin

3.5. Yenidoğan Sıçan Total Beyinde Lipid Peroksidasyonu (MDA+4-HDA) Düzeyleri:

Deney gruplarında yenidoğan sıçanların total beyinlerinde LPO (MDA+4-HDA) düzeyleri ölçüldü. STZ grubundaki yenidoğan sıçan total beyinlerinde LPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0.001$).

STZ+Mel grubundaki LPO düzeyleri STZ grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). Bu da melatonin uygulamasının STZ grubundaki artmış lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermektedir (Şekil 11.)



Şekil 11. Her üç gruptaki yenidoğan total beyinlerindeki LPO (MDA+4-HDA) düzeyleri.

STZ grubundaki LPO düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek (** $p<0.001$).

STZ+Mel grubundaki LPO düzeyi STZ grubundan anlamlı olarak daha düşük (** $p<0.01$).

4. TARTIŞMA

STZ ile oluşturulan diyabet deneysel olarak iyi bir modeldir. STZ ile oluşan diyabette hiperglisemi sonucu kronik oksidatif stres oluşur. Diyabetik hastalarda ve diyabet deneylerinde oksidatif stresin ve antioksidanların nöron hasarına etkileri çalışılmıştır. Diyabetle ilişkili hiperglisemi reaktif oksijen formasyonu ve RNOS'u meydana getirir, bu da hücre membranının lipid peroksidasyonunu başlatır, DNA hasarı yapar böylece oksidan proteinler tarafından nöronal ölüm artar (23).

Diyabetik anne çocuklarının zeka ve nörolojik fonksiyonlarını değerlendirmek üzere yapılan insan çalışmaları genellikle çelişkili sonuçlar vermektedir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında; diyabetik anne çocuklarında zeka ve davranış fonksiyonunun maternal glisemi kontrolünün derecesiyle doğru orantılı olarak korelasyon gösterdiği sonucuna varılmış olsa bile (184-192), sınırlı sayıda vakada, diyabetik anne çocukları ve kontrol grubu arasında hafıza ve davranışlarda farklılık olmadığı rapor edilmiştir (193-195). Bazı yayınlar diyabetik anne çocukları ve kontrol grubu arasında zeka açısından bir farklılık olmadığını ve zeka testlerindeki bu performans yavaşlamasına neden olan durumdan, motor bozukluklar, dağınık dikkat ve hiperaktivitenin sorumlu olduğunu göstermektedir (196,197). İncelenen diyabetik anne çocuklarının % 3,9-37'nde nörolojik gelişimde gecikme olduğu görülmüştür (198).

Diyabetik hastalarda, ılımlı bir serebral atrofi, beyin sapı lezyonları ve subkortikal lezyonlarda artış bildirilmiştir (7,8). Yetişkinlerde, DM ile birlikte orta düzeyde öğrenme ve hafıza bozukluğu da görülmektedir (3-5). Kronik hiperglisemi boyunca DM, bilişsel bozukluğa neden olmaktadır (9). Diyabetik hastalarda, serebral bozukluk gelişmesi tam bir glisemik kontrol ile geciktirilebilir (4). Ancak oluşan değişikliklerin geri dönüşümünün olup olmayacağı açık değildir.

İntrauterin yaşamda maternal diyabete maruz kalmış çocuklarda yapılan takiplerde bir dizi santral sinir sistemi anomalisi bildirilmiştir. Bunlar; zayıflamış motor fonksiyon, düşük zeka seviyesi, Erb's palsy, felç, serebral palsy, mental retardasyon, konuşma bozukluğu, okuma güçlüğü, davranış bozuklukları, sağırılık ve psikozlardır (199). Buna ilave olarak diyabetik anne çocukları üzerinde yapılan

nörofizyolojik çalışmalarda, bunların EEG (200) ve REM uyku paternlerinin, immatür infantlarınkı ile benzer olduğu görülmüş (201). Bu gibi komplikasyonların, prenatal glukoz seviyelerinin iyi regülasyonu ile azaltılabileceğini bildiren yayınlar olmakla beraber, bu çocuklardaki zeka ve davranış paternleri kontrollerden ciddi farklılıklar göstermemektedir (202,203). Maternal diyabetin zeka ve davranışlarla zayıf bir ilişkisinin olmasına karşın, annenin zeka seviyesi, duygusal stress, ve davranış bozuklukları, çocuklarda zeka geriliği ve davranış bozukluklarının erken habercileridir (204).

Diyabetik sıçan yavruları üzerinde davranış ve bilişsel yetilerin incelenmesi için yapılan az sayıda çalışma sonunda; anormal beyin gelişiminden diyabetik intrauterin çevrenin sorumlu olduğu fikrine varılmıştır.

İnsan yenidoğan otopsilerine benzer şekilde (205), diyabetik sıçan yavruları ve bunların erişkin formlarının azalmış beyin ağırlığına sahip oldukları rapor edilmiştir (206). Genetik olarak diyabeti olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yavrularda düşük beyin ağırlığı ile birlikte, myelin kılıfta ve nöral membranlarda gelişim geriliği bulunmuş (207). Ayrıca diyabetik sıçan yavrularında, serebellumun purkinje hücrelerine ait dendritik uzantı mesafelerinde ve sinaptik aralıkta bir artış tespit edilmiştir (206).

Oksidatif stres diyabetik komplikasyonlar ve diyabetin altında yatan bir mekanizma olarak değerlendirilir. Serbest radikaller sürekli olarak çevresel uyarılarla etkileşim ve normal metabolik sürecin sonucu olarak vücutta üretilir. Fizyolojik şartlar altında antioksidanların büyük bir bölümü canlı ortamda serbest radikal üretiminin olumsuz etkilerine karşı vücudu korur (208). Oksidatif stres, radikal üretimi ve radikal yok edici sistem arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanır. Örneğin; serbest radikal üretiminin yükselmesi veya antioksidan aktivitesinin düşmesi ki her iki durumda da oksidatif stres meydana gelebilir.

Oksidatif strese sebep olan serbest radikal gruplarından biri ROS'dir. ROS diyabetlilerde yükselir. Periferal sinirler için ROS direkt olarak nöronları ve Schwann hücrelerini tahrip edebilir ve diyabetle birlikte antioksidan koruma mekanizmalarını tehlikeye atar (208).

Diyabetle ilişkili kognitif fonksiyonların azalması ve nörodejenerasyonun önlenmesi için antioksidanların kullanması gerektiği bildirilmektedir (23).

Günümüzdeki deneylerde melatonin lipid peroksidasyonunu azaltarak glutatyon seviyesini arttırarak diyabetik ratlarda kognitif fonksiyonların bozulmasını düzelttiği görülmüştür. Ancak bu olumlu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (23).

Çalışmamızda annesi diyabet olan sıçanların öğrenmelerinin kontrol grubu sıçanlarına göre daha geri seviyede olduğunu ayrıca gebelikleri süresince melatonin uygulamasının diyabetik sıçan yavrularındaki öğrenmeyi olumlu yönde etkilediğini gözlemledik. Önceki çalışmalarda annesi diyabet olan dişi sıçanlarda öğrenme eksikliği tespit edilirken, erkek sıçanlarda ise farklılık tespit edilmemiş (10). Biz çalışmamızı annesi diyabet olan erkek sıçanlarda yaptık ve erkek sıçanlarda da öğrenme eksikliği oluştuğunu tespit ettik. Bu farklılık çalışmalarda farklı türden sıçanların kullanılmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda görünen bir platformda her üç grup sıçanların performansını benzer bulduk. Bu bulgular, diyabetin yavru sıçanların bozulan performansına etkisinin sensorimotor defisitlerden çok bilişsel bozukluklara bağlı olduğunu göstermiştir. Aynı türden diyabetik sıçanlarla yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi öğrenme bozukluğu tespit edilmiş (11).

İn vitro bir çalışmada; sıçanlarda artmış ekstrasellüler glukoz miktarının, nöral krest hücrelerinin gelişimleri üzerine inhibitör bir etkiye sahip olduğu görülmüş (209). Diyabetik annelerden alınan embriyolara ait nöral krest hücrelerinin incelenmesiyle, tüm glukoz seviyelerinde, hücre migrasyonunun azalmış olduğu, bazal glukoz konsantrasyonlarında oluşturulan kültürlerde de migrasyon yeteneğinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular neticesinde, diyabetin sürekli bir etki ile premigratuar kranial nöral hücrelerin gelişimini etkilediği bildirilmiştir (209).

Ramanathan ve arkadaşlarının (210) diyabetik anne yavrularının davranışlarını inceleyen bir çalışmada, bu hayvanların davranış testlerinde hiperaktivite ve labirente (elevated plus-maze) anksiyöz davranışlar sergiledikleri görülmüştür. Kinney ve arkadaşları (10) elevated plus-maze testinde diyabetik sıçanların erkek yavrularında hiperaktivite tablosu tespit etmişken, dişilerde böyle bir tabloya rastlamamışlar. Yine aynı araştırmacılar diyabetik anne yavrularında öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesini Sprague-Dawley sıçanlarında

yapmışlar. Lashley III Maze testinde diyabetik annelere ait dişi yavrularda öğrenme defisitleri daha belirgin bulunmuş, erkek sıçanlarda ise farklılık tespit edilmemiş. Öğrenme testinden 2 ve 4 hafta sonra hafıza testi yapılmış, 2. hafta sonundaki testte diyabetik annelere ait dişi yavruların anlamlı ölçüde fazla hatalar yaptığı bulunmuş, erkeklerde aynı testin sonucu anlamlı bulunmamış. 4. haftadaki testte erkek ve dişilerin yaptıkları hata sayısında anlamlı bir farklılık bulunmamış (10).

Neonatal hayatta hiperglisemiye maruziyetin kısa dönem (anlık) hafıza üzerine etkilerini araştıran çalışmada, kontrol ve diyabetik sıçan yavrularının verilen görevi öğrendiği görülmüş. Dişi yavrular ile kontrol grubu ve erkek yavrular ile kontrol grubu arasında fark görülmemiş (10).

Çalışmamızda annesi diyabet olan erkek sıçanların hafızalarının kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu ve gebelik süresince melatonin uygulamasının diyabetik sıçan yavrularındaki hafıza bozukluğunu kısmen düzelttiğini gözlemledik.

Maternal hipergliseminin öğrenmeyi inhibe edici etkisinin incelenmesi için yapılan çalışmada, diyabetik anne laktasyon süresince 5 İU/kg/gün insülin desteği almış ve yavrularını kendi beslemiş. Diyabet ve kontrol grubundaki sıçanlara ait yavruların median step-through latency'leri karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık görülmemiş. Diyabetik annelere ait dişi yavruların hafıza çalışması boyunca median step-through latency'leri kontrol grubundan anlamlı olarak daha kısa bulunmuş. Kontrol ve erkek yavrular arasında anlamlı fark bulunmamış (10).

Kinney ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmalar sonucunda öğrenme bozukluklarını daha ziyade diyabetik annelere ait dişi yavrularda gözlemlemişler. Kısa dönem hafıza ve anlık hafıza çalışmalarında, diyabetik anne yavruları ve kontrol grubu arasında lökomotor etkinlik ve motivasyonda fark bulunmamış, yakın dönem hafıza sonuçları da aynı bulunmuş. Diyabetik dişi sıçan yavrularının zihinsel gelişimlerdeki değişikliklerden, beyinin tümünü ilgilendiren bir etkiden ziyade, beyindeki belli bölgelerin, özellikle de uzun dönem hafızayla ilintili bir takım merkezlerin etkilendiği düşünülmüştür.

Diyabetik annelere ait yavrularda öğrenmenin cinsiyet ile farklılık göstermesi, diyabette intrauterin çevrenin cinsiyete bağlı olarak çocuklarda farklı zihinsel gelişim odaklarını etkileyebileceğini akla getirmektedir (10).

İntrauterin yaşamda hiperglisemiye maruz kalan fetus normalin üzerinde fetal insülin üretir. Yapılmış çalışmalarda, insülinin makrozomiden başka fenotipik anomaliye neden olmayacağına karşıt kanıtlar ileri sürülse de (211,212) fetal hiperinsülineminin öğrenme ve hafıza ile ilişkili olduğu bilinen hipokampal gelişimi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Diyabetik sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarının, hipokampal sinaptik plastisiteye bağlı olduğu görülmüştür (2,6). Öğrenme ve hafıza şekillenmesi esnasında, sinaptik değişimlerin oluşumuna NCAM'ın yol açtığı ileri sürülmektedir (12).

Çalışmamızda annesi diyabet olan sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarının hipokampal sinaptik plastisite ve nörogenezis ile bağlantısını araştırmak için yavru sıçanların beyin dokusunda NCAM ve GFAP moleküllerine baktık. Çalışmamız annesi diyabet olan yavruların beyin dokusunda GFAP ve NCAM değişikliklerini, bunların öğrenme ile ilişkisini ve melatoninin koruyucu etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Diyabetik sıçanlardaki öğrenme bozukluğu için, olası bir açıklama olarak, sinaptik yeniden düzenlenme ve optimal NCAM konsantrasyonuna ihtiyaç duyan plastisite söylenebilir (213)Eğer sinapslarda aşırı NCAM oluşursa, yeni sinapslar oluşmadan inhibe olur. İkinci bir olasılık da diyabetin NCAM'ın polisializasyonunu engellediğidir. NCAM'da bulunan PSA, sinaptik bileşkede dinamik değişikliklere mücadele eder (214).

Böylece DM'da, hiperglisemi nöronlar arasındaki sinaptik yeniden düzenlenmeyi engelleyebilir. Ayrıca diyabette PSA azalır. Böylece NCAM 180 seviyesi ve öğrenme arasındaki negatif korelasyon yerine, NCAM seviyesindeki dengesizlik, PSA seviyesindeki değişiklik ve/veya bu ikisi arasındaki iletişim bozukluğu, sinaptik plastisiteyi, hafızanın temelini oluşturan mekanizmayı ve öğrenme fonksiyonunu azaltır (215).

Nöral Hücre Adezyon Molekülleri eksikliği tespit edilen diyabetik sıçanlarla yapılan çalışmalarda öğrenme bozukluğu görülmektedir (11). Bu

bulgular NCAM 'ın öğrenme ve uzun dönem hafızanın oluşmasında rolü olduğunu gösterebilir. Diyabet, yavruların beyin dokusunda NCAM' ın polisializasyonunu engelleyerek sinaptik plastisite oluşumunu ve öğrenmeyi engelliyor olabilir. NCAM eksikliği sonucu diyabetik sıçan yavrularında beyin gelişimi ve sinaptik plastisite oluşumu engelleniyor olabilir.

Nöral Hücre Adezyon Molekülleri 180'in kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. NCAM 180'in sinaptik plastisite için önemli bir belirleyici olduğu ve sinaptik gücün stabilizasyonunu etkilediği öne sürülmektedir (216). NCAM 180 ekspresyonundaki azalma, bilgilerin depolanması ile ilgili sinaptik destabilizasyona neden olmaktadır (15).

Çalışmamızda her üç grupta yenidoğan sıçan total beyinlerinde NCAM 180 izoformunun düzeyi diğer izoformlardan daha yüksek bulundu. Diyabet grubundaki yavru total beyinde NCAM'ın 180 kDa'lık izoformunun ekspresyonu kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu sonuç öğrenme bozukluğunun nedeni olabilir. Gebelik süresince melatonin uygulanan gruptaki sıçan yavrularının NCAM 180 ekspresyonunun diyabet grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Son yıllarda yapılan çoğu çalışmalar, NCAM'ın, öğrenme ve uzun dönem hafızanın tespit edilmesinde rolünü göstermektedir (217,218). Diyabetik hayvanlarla, diyabetik olmayan hayvanlar, öğrenmeye uyumluluk bakımından karşılaştırıldığında, diyabetiklerde NCAM seviyesinin azalmış olduğu ortaya çıkmıştır. NCAM antikorlarının intrakranial enjeksiyonu ile, antikorların pasif sakınma görevinde inhibisyona yardımcı olduğu görülmüştür (219). Diyabetik sıçanlarda, hipokampus ve korteksteki NCAM'ın upregülasyonu, dokunun yeniden organize olmasının düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynamaktadır. Baydaş ve arkadaşlarının bulguları, dejenere dokulardaki nöronal rejenerasyon oluşumuna yol açanın NCAM olduğu hipotezine uymaktadır (13,220).

Diyabetik sıçanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, diyabetik sıçanların hipokampus ve kortekslerinde, NCAM 180 miktarının aşırı arttığı görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda da Her üç grupta yenidoğan total beyinde NCAM 180 izoformunun düzeyi diğer izoformlardan daha yüksek bulundu. NCAM 180, NCAM'ın ana formudur ve sinaptik bölgelerde hücre bağlanması

stabilizasyonu için gereklidir (221). NCAM 180'in spektrin ve onun stoplazmik kısmını etkilediği bilinmektedir.

Glial Fibriler Asidik Protein matür astrositlerin major intermediate filamentidir. Astrosit farklılaşması süresince anahtar olaylardan biri GFAP ekspresyonunun artışıdır. İmmatür astrositler başlangıçta vimentin, olgunlaştıklarında GFAP eksprese ederler. GFAP astrosit olgunlaşma belirteci olarak tanınır. GFAP fetal yaşamda son derece az miktarda iken, beyinin gelişimi ile yoğunluğu artar (15).

Çalışmamızda annesi diyabet olan sıçan yavrularında GFAP'nin 49 kDa'lık esas bandı kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Gebelik süresince melatonin uygulanan grupta GFAP ekspresyonunun diyabet grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Diyabette protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu sonradan LPO'nu katalizleyen serbest radikaller üretebilir (17,18). Bunların yanı sıra diyabette antioksidan savunma sisteminin bozulduğu gösterilmiştir; antioksidan enzimlerde değişiklik, bozulmuş GSH mekanizması ve azalmış askorbik asit seviyeleri görülmektedir (19-22). Ancak canlı ortamda yüksek oksidatif stres asla açık olarak gösterilememiştir. Tiyobarbütürik asit analiz maddesi kullanılarak hayvan ve insan modellerinde yapılan çalışmalarla diyabetik yapıda lipoproteinler ve membranlarda LPO'nun yükselmiş olduğu gösterilmiştir (22).

Serbest bir sülfidril grubuna sahip olan indirgenmiş GSH, hücre içi bir sülfidril tamponu olarak etkilidir ve hücreleri oksidatif ve toksik etkilere karşı korur.

Lipid Peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikrovizkozitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Kronik hiperglisemi LPO, protein oksidasyonu ve deoksiribonükleik asit oksidasyonu gibi artmış oksidatif stres belirteçlerine eşlik eder (23). Yapılan çalışmalarda, diyabetik sıçanların çeşitli beyin bölgelerinde LPO seviyeleri yüksek, GSH seviyeleri düşük bulunmuş, vitamin E, melatonin ve gabapentin ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda LPO seviyeleri, tedavi edilmeyen diyabetik gruba göre daha düşük, GSH seviyeleri ise daha yüksek bulunmuş (16,23,223,224). Morris Water Maze testinde yüksek LPO ve düşük GSH seviyeleri olan sıçanların öğrenmeleri

kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuş (23). Bu bulgular artmış oksidatif stresin öğrenme ve hafızayı etkileyebileceği fikrini verebilir.

Biz çalışmamızda da diyabetik grupta LPO seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek tespit ettik. Melatonin uygulanması ile diyabet grubundaki artmış lipid peroksidasyonu azaldı. GSH seviyeleri ise diyabetik grupta kontrol grubuna göre düşük bulundu. Melatonin uygulanması ile diyabetik gruptaki GSH seviyelerinde kısmen artış gözlemlendi. Bu durum bize diyabetli annelerin gebelikleri süresince alacakları antioksidan tedavinin, yavruları oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koruyucu olabileceğini gösterebilir.

Sonuç olarak diyabetik anne yavrularında öğrenme ve bellek fonksiyonları bozulmaktadır. NCAM izoformlarının azalması beyin gelişimini, sinaptik plastisite oluşumunu engelleyebilir ve NCAM'ın öğrenme ve uzun dönem hafızanın oluşmasında rolü olduğunu gösterebilir. GFAP yoğunluğunun azalması, diyabetik anne yavrularında beyin maturasyonunun tamamlanmasında sorun oluşturabilir. Diyabette meydana gelen serbest oksijen radikalleri membran lipidlerinin peroksidasyonunu, DNA hasarı, protein oksidasyonu etkileri ile nöronal ölüme yol açar. Diyabette, gebelik döneminde kan şekeri regülasyonu ile beyin gelişimi ve sinaptik plastisite oluşumu düzenlenebilir, öğrenme eksikliği ve beyin maturasyonunun gecikmesi engellenebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Yılmaz T. Diabetes mellitusun tanı kriterleri ve sınıflaması. T Yılmaz, M Bahçeci, A Büyükbeşe (eds), Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, birinci baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı, 2003.
2. Biessels GJ, Kapella AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37: 643–650.
3. Pollerberg GE, Burridge K, Krebs KE, Goodman SR, Schachner M. The 180-kD component of the neural cell adhesion molecule N-CAM is involved in a cell-cell contacts and cytoskeleton-membrane interactions. *Cell and Tissue Research* 1987;250:227–236.
4. Ryan CM. Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors. *Diabetes Care* 1988;11:86–93.
5. Tun PA, Nathan DM, Perlmutter LC. Cognitive and affective disorders in elderly diabetics. *Clin Geriatr Med* 1990;6:731–746.
6. Gispen WH and Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences* 2000;23:542–549.
7. Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology* 1994;36:101–103.
8. Dejgaard A, Gade A, Larsson H, Bale V, Parving A, Parving HH. Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Med* 1991; 8: 162–167.
9. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine* 1999;16:93-112.
10. Kinney BA, Rabe MB, Jensen RA, Steger RW. Maternal hyperglycemia leads to gender-dependent deficits in learning and memory in offspring. *Exp Biol Med* 2003;228:152–159.
11. Baydas G, Nedzvetskii VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sciences* 2003;73:1907-16.
12. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Current Opinion in Cell Biology* 1997;9:627–634.
13. Bastmeyer M, Schlosshauer B, Stuermer CA. The spatiotemporal distribution of N-CAM in the retinotectal pathway of adult goldfish detected by the monoclonal antibody D3. *Development* 1990;108:299–311.

14. Le Gall La Salle G, Rougon G, Valin A. The embryonic form of neural cell surface molecule (E-NCAM) in the rat hippocampus and its reexpression on glial cells following kainic acid-induced status epilepticus. *J Neurosci* 1992;12:872–882.
15. Baydas G, Koz ST, Tuzcu M, Nedzvetskii VS, Etem E. Effect of maternal hyperhomocysteinemia induced by high methionine diet on the learning and memory performance in offspring. *Int J Devl Neuroscience* 2007;25:133-139.
16. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 2003;462:67-71.
17. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee L. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:932-939.
18. Baynes JW. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
19. Strain JJ. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proc Nutr Soc* 1991;50:591-604.
20. McLennan SV, Heffernan S, Wright L, Rae C, Fisher E, Yue DK, Turtle JR. Changes in hepatic glutathione metabolism in diabetes. *Diabetes* 1991;40:344-348.
21. Jennings PB, Chirico S, Jones AF, Lunee J, Barnett AH. Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Research* 1987;6:151-154.
22. Young IS, Torney JJ, Trimble ER. The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Rad Biol Med* 1992;13:41-46.
23. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;537:106–110.
24. Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martin-Medina E., Reiter RJ et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *Journal of Child Neurology* 1998;13,501-509.
25. Ebadi M., Govitrapong P., Phansuwan-Pujito P., Nelson F., Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *Journal of Pineal Research* 1998;24, 193-200.

26. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston. 2005; 331-338.
27. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
28. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun* 1996; 9:405-410.
29. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-279.
30. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59.
31. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.
32. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:830-833.
33. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987;10:164-169.
34. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40:131-135.
35. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte MT, et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994;43:1304-1310.
36. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-1118.
37. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.

38. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-2113.
39. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-524.
40. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
41. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1835-1837.
42. Greenbaum CJ, Cuthbertson D, Eisenbarth GS, Schatz DA, Zeidler A, Krischer JP. Islet cell antibody positive relatives with HLA-DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1255-1260.
43. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303.
44. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-241.
45. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
46. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157-177.
47. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-672.
48. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:709-729.

49. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-910.
50. Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:737-744.
51. Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. *Am J Med Genet* 2002;115:66-70.
52. Moraes CT, Ricci E, Bonilla E, Diamuro S, Schon EA. The mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS): genetic, biochemical, and morphological correlations in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1992;50:934-949.
53. Steiner DF, Tager HS, Chan SJ, Nanjo K, Sanke T, Rubinstein AH. Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations. *Diabetes Care* 1990;13:600-609.
54. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-1490.
55. Stoss H, Pesch HJ, Pontz B, Otten A, Spranger J. Wolcott-Rallison syndrome: diabetes mellitus and spondyloepiphyseal dysplasia. *Eur J Pediatr* 1982;138:120-129.
56. Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:849-866.
57. Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002;958:7-25.
58. Comess LJ, Bennett PH, Burch TA, Miller M. Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona. *Diabetes* 1969;18:471-477.
59. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-464.
60. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-245.
61. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:88-90.

62. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro MN, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995;44:586-591.
63. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.
64. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-621.
65. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
66. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Vale TT, Hamalainen H, Parikka PI, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
67. The Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
68. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
69. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.
70. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, De Fronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
71. The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
72. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-723.

73. Pettit DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KMV, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 1994;17:1264-1268.
74. De Sereday MS, Damiano MM, Gonzalez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *J Diabetes Complications* 2003;17:115-119.
75. The Diabetes and Complication Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes. Dermendez G., Nodas J., Sa'pi Z.: Lipoblastoma- Like Lipoatrophyinduced by human insülin: Morphologicevidence korlocal dedillereution of adipocysts? *Diabetologia* s:945,2000.
76. Yenigün M., Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul, s: 315
77. Murray BA, Hemperly JJ, Prediger EA, Edelman GM, Cunningham BA. Alternatively spliced mRNAs code for different polypeptide chains of the chicken neural cell adhesion molecule (N-CAM). *J Cell Biol* 1986;102:189-193.
78. Ronn LC, Hartz BP, Bock E. The neural cell adhesion molecule (NCAM) in development and plasticity of the nervous system. *Exp Gerontol* 1998;33:853-864.
79. Walmod PS, Kolkova K, Berezin V, Bock E. Zippers make signals: NCAM-mediated molecular interactions and signal transduction. *Neurochem Res* 2004;29:2015–2035.
80. Chuong CM, Edelman GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions of the nervous system. *J Neurosci* 1984;4:2354-2368.
81. Nagata I, Schachner M. Conversion of embryonic to adult form of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) does not correlate with pre- and postmigratory states of mouse cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett* 1986;63:153-158.
82. Schuster T, Krug M, Hassan H, Schachner M. Increase in proportion of hippocampal spine synapses expressing neural cell adhesion molecule NCAM180 following long-term potentiation. *J Neurobiol* 1998;37:359-372.

83. Dityatev A, Dityateva G, Schachner M. Synaptic strength as a function of post- versus presynaptic expression of the neural cell adhesion molecule NCAM. *Neuron* 2000;26:207-217.
84. Gascon E, Vutskits L, Kiss JZ. Polysialic acid-neural cell adhesion molecule in brain plasticity: from synapses to integration of new neurons. *Brain Res Rev* 2007;56:101-118.
85. Yamagata M, Sanes JR, Weiner JA. Synaptic adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:621-632.
86. Doherty P, Walsh FS. Signal transduction events underlying neurite outgrowth stimulated by cell adhesion molecules. *Current Opinion in Neurobiology* 1994;4:49-55.
87. Frei T, von Bohlen und Halbach F, Wille W, Schachner M. Different extracellular domains of the neural cell adhesion molecule (NCAM) are involved in different functions. *Journal of Cell Biology* 1992;118:177-194.
88. Kiss JZ. A role of adhesion molecules in neuroglial plasticity. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;140:89-94. Review.
89. Welzl H, Stork O. Cell adhesion molecules: key players in memory consolidation? *News Physiol Sci* 2003;18:147-150. Review.
90. Benson DL, Schnapp LM, Shapiro L, Huntley GW. Making memories stick: cell-adhesion molecules in synaptic plasticity. *Trends Cell Biol* 2000;10:473-82.
91. Lüthi A, Laurent SP, Figurov A, Müller D, Schachner M. Hippocampal long-term potentiation and neural cell adhesion molecules L1 and NCAM. *Nature* 1994;372:777-779.
92. Müller G, Wang C, Skibo G, Toni N, Cremer H, Calaora V, et al. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron* 1996;17:413-422.
93. Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, et al. Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 1994;367:455-459.
94. Sadoul R, Hirn M, Deagostini-Barin H, Rougon G, Goridis C. Adult and embryonic mouse neural cell adhesion molecules have different binding properties. *Nature* 1983;304:347-349.
95. Rutishauser U, Acheson A, Hall AK, Mann D, Sunshine J. The neural cell adhesion molecule (NCAM) as a regulator of cell-cell interactions. *Science* 1988;240:53-57.

96. Seki T and Arai Y. Distribution and possible roles of the highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) in the developing and adult central nervous system. *Neurosci Res* 1993;17:265–290.
97. Theodosis DT, Rougon G, Poulain DA. Retention of embryonic features by an adult neuronal system capable of plasticity: embryonic NCAM in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1991;88:5494–5498.
98. Cremer H, Chazal G, Goridis C, Represa A. NCAM is essential for axonal growth and fasciculation in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 1997;8:323–335.
99. Cremer H, Chazal G, Carleton A, Goridis C, Vincent JD, Lledo PM. Long-term but not short-term plasticity at mossy fiber synapses is impaired in neural cell adhesion molecule-deficient mice. *Proc Natl Sci USA* 1998;95:13242–13247.
100. Yoshida K, Rutishauser U, Crandall JE, Schwarting GA. Polysialic acid facilitates migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons on vomeronasal axons. *J Neurosci* 1999;19:794–801.
101. Cremer H, Chazal G, Lledo PM, Rougon G, Montaron MF, Mayo W, et al. PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. *J Devl Neuroscience* 2000;18: 213-220.
102. Linnemann D, Skarsfelt T. Regional changes in expression of NCAM, GFAP, and S100 in aging rat brain. *Neurobiology of Aging* 1994;5:651-655.
103. Scholey AB, Rose SPR, Zamani MR, Bock E, Schachner M. A role for the neural cell adhesion molecule in a late, consolidating phase of glycoprotein synthesis 6 h following passive avoidance training of the young chick. *Neuroscience* 1993;55:499-509.
104. Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, Yasar A, Tuzcu M, Ozveren F, et al. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicology Letter* 2003;137:169-174.
105. Fields RD, Itoh K. Neural cell adhesion molecules in activity-dependent development and synaptic plasticity. *Trends Neuroscience* 1996;19:473-480.
106. Crossin KL, Krushel LA. Cellular signalling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Developmental Dynamics* 2001;218:260-279.

107. Wieraszko A, Ball GF. Long-term potentiation in the avian hippocampus does not require activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. *Synapse* 1993;13:173-178.
108. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. Editör: Çavuşoğlu H. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1996;57:733-734.
109. Taner D. *Fonksiyonel Anatomi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.-Metu Press-Yayınları*, Ankara. 1998;231-232.
110. Muller D, Djebbara-Hannas Z, Jourdain P, Vutskits L, Durbec P, Rougon G, et al. Brain-derived neurotrophic factor restores long-term potentiation in polysialic acid-neural cell adhesion molecule-deficient hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4315-4320
111. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri*, 20. baskı. İstanbul 2002; Bölüm: 16, 259-263.
112. Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko, HM Reiter RJ. A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the rat hippocampus and cortex. *Neuroscience Letters* 2002;326:109-112.
113. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262:689-695.
114. Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Acuna-Castroviejo D. Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging, Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:410-424.
115. Wollf SP. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bull* 1993;49:642-652.
116. Godin DV, Wohaiieb SA, Garnett ME, Goumeniouk AD. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Mol Cell Biochem* 1988;84:223-231.
117. Marklund SL, Hagglof B. Plasma EC-superoxide dismutase activity in insulin-dependent diabetic children. *Clinica Chimica Acta* 1984;142:299-305.
118. Hagglof B, Marklund SL, Holmgren G. CuZn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulin-dependent diabetic children. *Acta Endocrinology* 1983;102:235-239.

119. Scribner KA, Walker CD, Cascio CS, Dallman MF. Chronic streptozotocin diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues. *Endocrinology* 1991;129:99-108.
120. Scribner KA, Akana SF, Walker CD, Dallman MF. Streptozotocin-diabetic rats exhibit facilitated adrenocorticotropin responses to acute stress, but normal sensitivity to feedback by corticosteroids. *Endocrinology* 1993;133:2667-2674.
121. Birrell AM, Heffernan SJ, Ansellin AD, McLennan S, Church DK, Gillin AG, et al. Functional and structural abnormalities in the nerves of type 1 diabetic baboons: aminoguanidine treatment does not improve nerve function. *Diabetologia* 2000; 43:110-116.
122. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999;42:773-788.
123. Packer L. The role of anti-oxidative treatment in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1212-1213.
124. Velazques B, Winocour PH, Kesteven P, Alberti KGMM, Lakeer MF. Relation of lipid peroxides to macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 1991;8:752-758.
125. MacRury SM, Gordon D, Wilson R, Bradley H, Gemmell CG, Paterson JR, et al. A comparison of different methods of assessing free radical diabetes and peripheral vascular disease. *Diabetic Medicine* 1993;10:331-335.
126. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. 16. baskı. Editör : Doğan. A. Barış Kitabevi, İstanbul. 1995;19:365-386.
127. Kamal A, Biessels GJ, Duis SE, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: Interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia* 2000;43:5000-5006.
128. Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, et al. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996;45:1259-1266.
129. Meister A. On the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione. *Biochem Pharmacol* 1992;44:1905-1915.
130. McCoy RN, Hill KE, Ayon MA, Stein JH, Burk RF. Oxidant stress following renal ischemia: changes in the glutathione redox ratio. *Kidney Int* 1988;33:812-817.

131. Ripalda MJ, Rudolph N, Wong SL. Developmental patterns of antioxidant defense mechanisms in human erythrocytes. *Pediatr Res* 1989;26:366-369.
132. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-426.
133. Gutteridge JM, Halliwell B: The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;15:129-135.
134. Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. *Am J Med* 1980;69:117-126.
135. Ledwozyw A, Michalak J, Stepien A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986;155:275-283.
136. Dyck PJ (editor). Periferik Nöropati. Harati Y (Çeviren). Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul. 1992; 231-264.
137. Halliwell B. Oxidant and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989;126:23-33.
138. Rouach H., Ribiere C., Park M. K., Saffar C., Nordmann R. Lipid peroxidation and brain mitochondrial damage induced by ethanol. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1987;18:211-217.
139. Urano S., Sato Y., Otonari T., Makabe S., Suzuki S., Ogata M., Endo T. Aging and oxidative stress in neuradegeneration. *Biofactors* 1998;103-112.
140. Daniloff JK., Levi G., Grumet M., Rieger F., Edelman GM. Altered expression of neuronal cell adhesion molecules induced by nerve injury and repair. *Journal of Cellular Biology* 1986;103:929-945.
141. Stadtman E. Free radicals in the genesis of Alzheimer's disease. *Annals of New York Academy of Science* 1992;695:73-76.
142. Fukui K., Onodera K., Shinkai T., Suzuki S., Urano S. Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Annals of the New York Academy of Science* 2001;928:168-175.
143. Baydas G., Reiter RJ., Nedzvetskii VS., Yasar A., Tuzcu M., Ozveren F., Canatan H. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicology Letter* 2003;137:169-174.

144. Escames G., Guerrero JM., Reiter RJ., Garcia JJ., Munoz-Hoyos A., Ortiz GG., Oh CS. Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Neuroscience Letters* 1997;230:147-150.
145. Baydas G., Nedzvetskii VS., Tuzcu M., Yasar A., Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *European Journal of Pharmacology* 2003;462:67-71.
146. Baydas G., Reiter RJ., Yasar A., Tuzcu M., Akdemir I., Nedzvetskii VS. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2003;35:797-804.
147. Urano S., Asai Y., Makabe, S., Matsuo M., Izumiyama N., Ohtsubo K., Endo T. Oxidative injury of synapse and alteration of antioxidative defense systems in rats and its prevention by vitamin E. *European Journal of Biochemistry* 1997;245:64-70.
148. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46:38-42.
149. Zaltzberg H., Kanter Y., Aviram M., Levy Y. Increased plasma oxidizability and decreased erythrocyte and plasma antioxidative capacity in patients with NIDDM. *Israel Medical Association Journal* 1999;1:228-231.
150. Greene D.A., Stevens M.J., Obrosova I., Feldman E.L. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *European Journal of Pharmacology* 1999;375:217-223.
151. Baydas G., Canatan H., Turkoglu A. Comparative analyses of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *Journal of Pineal Research* 2002;32:225-229.
152. Celik S., Baydas G., Yilmaz O. Influence of vitamin E on the levels of fatty acids and MDA in some tissues of diabetic rats. *Cell Biochemistry and Function* 2002;20:67-71.
153. Linder RL., Lerner SE., Wesson DR. Solvent sniffing: a continuing problem among youth. *Journal of Drug Education* 1974;4:469-473.
154. Klein DC. The mammalian melatonin rhyth-generating system. In: Weterberg L, Ed. *Light and Biological Rhythms in Man*. Neuroscience, Oxford, Pergamon Pres 1993;55-63.

155. Reiter RJ. Functional diversity of the pineal hormone melatonin: its role as an antioxidant. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 1996;104:10-15.
156. Arendt J., Skene DJ., Middleton B., Lockley SW., Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work and blindness. *Journal of Biology Rhythms* 1997;12:604-612.
157. Argyriou A., Prast H., Philippu A. Melatonin facilitates short-term memory. *European Journal of Pharmacology* 1998;349:159-165.
158. Song W., Lahiri DK. Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12. *Journal of Molecular Neuroscience*, 1997;9:75-92.
159. Lerner AB., Case JD., Takahashi Y., Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes, *Journal of the American Chemical Society* 1958;80:2587.
160. Reiter RJ. Melatonin and human reproduction, *Annals of Medicine* 1998;30:103-113.
161. Baydas G., Ercel E., Canatan H., Donder E., Akyol A. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochemistry and Function* 2001;19:37-41.
162. Donder E., Baydas G., Sokmen S., Ercel E., Yalniz M, Dogan H., Bahcecioglu I.H. Investigation of antioxidant and glucometabolic effects of melatonin in experimental diabetes mellitus. *Biomedical Research* 1999;10:127-132.
163. Young SN., Gauthier S., Kiely ME., Lal S., Brown GM. Effect of oral melatonin administration on melatonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, indoleacetic acid, and cyclic nucleotides in human cerebrospinal fluid. *Neuroendocrinology* 1984;39:87-95.
164. Fawcett DW., Jenesh RP. Pineal gland, In: Bloom, M., Fawcett, DW., Eds., *Concise Histology*, New York, Chapman & Hall International Thomson Publishing 1977;164-171.
165. Abe M., Reiter RJ., Orhii PB., Hara M., Poeggeler B. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in new born rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *Journal of Pineal Research* 1994;17:94-99.
166. Pieri C., Marra M., Moroni F., Recchioni R., Marcheselli F. Melatonin: peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Science* 1994;55:271-276.

167. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and its physiological interactions. *Endocrinology Review* 1991;12:151-160.
168. Cardinali DP., Golombek DA., Rosenstein RE., Cutrera RA., Esquifino AI. Melatonin site and mechanisms of action: single or multiple. *Journal of Pineal Research* 1997;23, 32.
169. Longoni B., Salgo MG., Pryor WA., Marchiafava PL. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Science* 1998;62:853.
170. Lee P., Shiu SY., Chow PH. Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duct gastrointestinal tract. *Biology Signals* 1995;4:212.
171. Siu AW., Reiter RJ., To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *Journal of Pineal Research* 1998;24:239.
172. Skinner DC., Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology* 1999;140:4399.
173. Mallo C., Zaidan R., Galy G., Vermeulen E., Brun J., Chazot G., Claustrat B. Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1990;38:297.
174. Halliwell B., Arouma I. DNA damage by oxygen-derived species. It's mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letter* 1991;281:9-19.
175. Ianas O., Olivescu R., Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Endocrinologie* 1991;29:147-153.
176. Baykal Y., Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı yapma mekanizmaları. *Sendrom* 2000;31-38.
177. Reiter, RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1993;26:1141-1155.
178. Reiter RJ., Leppaluoto J. Melatonin as a hormone and an antioxidant: implications for organisms at high latitudes. *International Journal of Circumpolar Health* 1997;56:4-11.
179. Tan DX., Manchester LC, Reiter RJ., Cabrera J., Burkhardt S., Phillip T., et al. Melatonin suppresses autoxidation and hydrogen peroxide-induced lipid peroxidation in monkey brain homogenate. *Neuroendocrinology Letter* 2000;21:361-365.

180. Mayo JC., Sainz RM., Uria H., Antolin I., Esteban MM., Rodriguez C. Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease. *Journal of Pineal Research* 1998;24:179-192.
181. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;29:681–683.
182. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970;227:680–685.
183. Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko, HM Reiter RJ. A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the rat hippocampus and cortex. *Neuroscience Letters* 2002;326:109-112.
184. Hod M, Levy-Shiff R, Lerman M, Schindel B, Ben-Rafael Z, Bar J. Developmental outcome of offspring of pregestational diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:867–872.
185. Rizzo T, Freinkel N, Metzger BE, Hatcher R, Burns WJ, Barglow P. Correlations between antepartum maternal metabolism and newborn behavior. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1458–1464.
186. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325:911–916.
187. Rizzo T, Metzger BE, Dooley SL, Cho NH. Early malnutrition and child neurobehavioral development: insights from the study of children of diabetic mothers. *Child Dev* 1997;68:26–38.
188. Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994;125:9–17.
189. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care* 1998;21:142–149.
190. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40:121–125.
191. Steninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edu* 1998;79:174–179.

192. Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Yoshimatsu K, Kato H. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1996;85:1192–1196.
193. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996;10:294–301.
194. Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3, and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:408–413.
195. Hadden DR, Byrne E, Trotter I, Harley JMG, McClure G, McAuley RR. Physical and psychological health of children of Type 1 (insulin dependent) diabetic mothers. *Diabetologia* 1984;26:250–254.
196. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edu* 1998;79:94–99.
197. Yogman MW, Cole P, Als H, Lester BM. Behavior of newborns of diabetic mothers. *Infant Behavior Dev* 1982;5:331–340.
198. Vohr BR. Long-term follow-up of the infant of the diabetic mother. *Infant of the Diabetic Mother: Report of the 93rd Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, OH: Ross Laboratories 1987;159–167.
199. Pettitt DJ, Bennett PH. Long-term outcome of infants of diabetic mothers. In: Reece EA, Coustan DR, Eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* (2nd ed). New York: Churchill Livingstone 1995;379–388.
200. Schulte FJ, Michaelis R, Nolte R, Albert G, Parl U, Lasson U. Brain and behavioural maturation in newborn infants of diabetic mothers. Part I: nerve conduction and EEG patterns. *Neuropediatric* 1969;1:24–35.
201. Schulte FJ, Lasson U, Parl U, Nolte R, Jurgens U. Brain and behavioural maturation in newborn infants of diabetic mothers. Part II: sleep cycles. *Neuropediatric* 1969;1:36–55.
202. Cummins M, Norrish M. Follow-up of children of diabetic mothers. *Arch Dis Childhood* 1980;55:259–264.
203. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989;21:161–167.
204. Persson B, Gentz J. Follow-up of children of insulin-dependent and gestational diabetic mothers. *Acta Paediat Scand* 1984;73:349–358.

205. Naeye RL. Infants of diabetic mothers: a quantitative, morphologic study. *Pediatrics* 1965;35:980–988.
206. Yamano T, Shimada M, Yoshiki F, Kawasaki H, Onaga A. Quantitative synaptic changes on purkinje cell dendritic spines of rats born from streptozotocin-induced diabetic mothers. *Brain Dev* 1986;8:269–273.
207. Sena A, Ferret-Sena V. Insulin and brain development. *Trends Neurosci* 1995;18:485.
208. Packer L. The role of anti-oxidative treatment in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1212-1213.
209. Suzuki N, Svensson K, Eriksson UJ. High glucose concentration inhibits migration of rat cranial neural crest cells in vitro. *Diabetologia* 1996;39:401–411.
210. Ramanathan M, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Hyperglycaemia in pregnancy: effects on the offspring behaviour with special reference to anxiety paradigms. *Indian J Exp Biol* 2000;38:231–236.
211. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. *Diabetes* 1979;28:292–293.
212. Contreras-Soto J, Forsbach G, Vazquez-Rosales J, Alvarez-Garcia C, Garcia G. Noninsulin-dependent diabetes mellitus and pregnancy in Mexico. *J Gynecol Obstet* 1991;34:205–210.
213. Bailey CH. Structural changes and the storage of long-term memory in *Aplysia*. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77:738–747.
214. Tang J, Rutishauser U, Landmesser L. Polysialic acid regulates growth cone behavior during sorting of motor axon in the plexus region. *Neuron* 1994;13:405–414.
215. Merry AC, Yamamoto K, Sima AAF. Imbalances in N-CAM, SAM and polysialic acid may underlie the paranodal ion channel barrier defect in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:153–160.
216. Dityatev A, Dityateva G, Schachner M. Synaptic strength as a function of post- versus presynaptic expression of the neural cell adhesion molecule NCAM. *Neuron* 2000;26:207-217.
217. Murase S, Schuman EM. The role of cell adhesion molecules in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:549-553.

218. Fields RD, Itoh K. Neural cell adhesion molecules in activity-dependent development and synaptic plasticity. *Trends Neuroscience* 1996;19:473-480.
219. Doyle E, Nolan PM, Bell R, Regan CM. Intraventricular infusions of anti-neural cell adhesion molecules in a discrete postraining period impair consolidation of a passive avoidance response in the rat. *J Neurochem* 1992;59:1570-1573.
220. Bernhardt RR, Tongiorgi E, Anzini P, Schachner M. Increased expression of specific recognition molecules by retinal ganglion cells and by optic pathway glia accompanies the successful regeneration of retinal axons in adult zebrafish. *J Comp Neurol* 1996;376:253-264.
221. Wheal HV, Chen Y, Mitchell J, Schachner M, Maerz W, Wieland H, et al. Molecular Mechanisms that underlie structural and functional changes at the postsynaptic membrane during synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1998;55:611-640.
222. Velazques B, Winocour PH, Kesteven P, Alberti KGMM, Lakeer MF. Relation of lipid peroxides to macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 1991;8:752-758.
223. Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, Yasar A, Tuzcu M, Ozveren F, et al. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicology Letter* 2003;137:169-174.
224. Baydas G, Sonkaya E, Tuzcu M, Yasar A, Dönder E. Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocine-induced diabetic rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005;26:417-422.

8. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 1995–1996 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okudum. 1996 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. 2002 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında ihtisasa başladım. Evli ve bir erkek çocuk babasıyım.