

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA TEDAVİ ŞEKLİNE GÖRE
OKSİDATİF STRES DURUMUNUN VE
YAŞAM KALİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ORÇUN KÜET

(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr.TÜRKAN PAŞALI KİLİT

KÜTAHYA-2017

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA TEDAVİ ŞEKLİNE GÖRE
OKSİDATİF STRES DURUMUNUN VE
YAŞAM KALİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ORÇUN KÜET

(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr.TÜRKAN PAŞALI KİLİT

KÜTAHYA-2017

T.C
DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	ORÇUN KÜET
Anabilim/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
Tez Başlığı	TIP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA TEDAVİ ŞEKLİNE GÖRE OKSİDATİF STRES DURUMUNUN VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.
Sınav Tarihi	26/05/2017

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Keleş ONBAŞI
Endokrinoloji ve Met. Hast. A.D.
Dip. No: 57055
T.C. S.B. D.P.Ü.
Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hast.

Prof. Dr. Keleş Onbaşı

BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Türkan Paşalı KİLİT

Üye

Yrd. Doç. Dr. Türkan PAŞALI KİLİT
İç Hastalıkları Uzmanı
Dip. No: 2544 Dip. Tes. No: 110387-72336
T.C. S.B. D.P.Ü.
Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hast.

Prof. Dr. M. Nuri Keleşçi

ESOGÜ ÜNİVERSİTESİ ARŞT. HASTA
Prof. Dr. M. Nuri KELEŞÇİ
İç Hastalıkları ve Endokrinoloji, Metabolizma
Hastalıkları Uzmanı
Dip. No: 20219 - 23687

İÇİNDEKİLER

TEZ SAVUNMA RAPORU.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ.....	42
7.KAYNAKLAR.....	44
8.EKLER.....	56

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glikoz metabolizmasının diğEr bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2. Diabetin mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonları

Tablo 3. Antioksidan Savunma Sistemler

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik verileri

Tablo 5. Hastaların biyokimyasal ve oksidatif stres verileri

Tablo 6. Hastaların SF-36 yaşam kalitesi anket skorları.

Tablo 7.Çalışma grupları arasında demografik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 8. Çalışma grupları arasında SF-36 anket skorlarının karşılaştırılması

Tablo 9. Oksidatif stres parametreleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Tablo 10. SF-36 anket skorları, demografik veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

Tablo 11. SF-36 anket skorları, demografik veriler ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. TEMD Tip 2 Diabette Tedavi Algoritması

Şekil 2. Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik: Oksidatif Stres.

Şekil 3. Çalışma gruplarının karşılaştırma grafikleri.

Şekil 4. Çalışma parametrelerinin korelasyon grafikleri.



KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: Amerikan Diabet Birliđi (American Diabetes Association)

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

DM: Diabetes Mellitus

EASD: Avrupa Diabet alıřma Birliđi

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı

Federasyonu(InternationalFederation of Clinical Chemistry and Laboratory
Medicine)

IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu

IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVS: Kardiyovasküler Sistem

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

PG: Plazma Glikozu

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PON-1: Paraoksonaz-1

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

TAS: Total Antioksidan Status

TOS: Total Oksidan Status

USA: Amerika Birleřik Devletleri (United States of America)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan çok değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Kevser Onbaşı'na,

Tez çalışmamda bana danışmanlık yapan ve yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşan, beni motive ederek bana her zaman destek olan sevgili hocam Yrd.Doç.Dr. Türkan Paşalı Kilit'e,

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Fatma Emel Koçak'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli hocalarım, Doç.Dr. Erim Gülcan'a ve Yard.Doç.Dr. Süleyman Coşgun'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Sabır ve anlayışını asistanlığım süresince hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime,

Son olarak, hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama ve abime,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Orçun Küet

ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA TEDAVİ ŞEKLİNE GÖRE OKSİDATİF STRES DURUMUNUN VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç

Diabetes Mellitus (DM) birçok sistemi etkileyen, kan şekeri yüksekliği ile seyreden endokrin bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde, erken ve geç komplikasyonlarının oluşumunda oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. DM'li hastaların uzun dönemde, hastalığın seyrinden ve tedavinin ömür boyu devam etmesinden dolayı yaşam kalitelerinin etkilendiği gösterilmiştir. Hastalığın uygun tedavi ile kontrol altına alınması, komplikasyon gelişimini önlemekte, yaşam kalitesini de iyileştirmektedir. Bu çalışmanın amacı, Tip 2 DM'li hastalarda tedavi şekline göre oksidatif stres durumunun ve yaşam kalitesinin karşılaştırmaktır.

Yöntem

Çalışmaya Mayıs 2015 – Kasım 2015 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvuran, 45 oral antidiabetik (OAD) kullanan ve 45 insülin tedavisi alan, hipertansiyon (HT) dışında ek hastalığı olmayan, 40 – 60 yaş arası toplam 90 tip 2 DM hastası alındı. Hastalardan rutin tetkiklerine ek olarak Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) ve Paraoksonaz-1 (PON-1) değerlerinin ölçülmesi için venöz kan örnekleri alındı. Hastalara SF-36 yaşam kalitesi anketi yapıldı. İstatistiksel analizler GraphPad versiyon 6.05 kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İnsülin tedavisi alan grupta TOS ve hesaplanan OSI değerleri, OAD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). OAD grubunun PON-1 ortalamaları, insülin grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p:0.007$). OAD grubunda SF-36 yaşam kalitesi anketinin fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve ağrı alt ölçek skor ortalamaları, insülin grubunun ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$, $p:0.003$ ve $p:0.003$). Çalışma

hastalarının TAS ortalamaları ile AKŞ ve HbA1C arasında negatif korelasyon ($r:-0.254$, $p:0.02$ ve $r:-0.260$, $p:0.01$), TOS ortalamaları ile HbA1C ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon($r: 0.225$, $p:0.03$ ve $r: 0.225$, $p:0.03$) ve OSI değerleri ile AKŞ ve HbA1C değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r:0.293$, $p:0.005$ ve $r:0.342$, $p:0.001$).

Sonuç

Çalışmamızda OAD ve insülin tedavisi alan diabetik hastaları iki grup halinde karşılaştırdığımızda; insülin tedavisi alan grupta OAD alan gruba göre, oksidatif stres parametrelerinin daha yüksek, yaşam kalitesinin de daha kötü olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların diabetin kronik komplikasyonlarıyla yakından ilişkili olabileceği ve literatür bilgisiyle de uyumlu olduğu görüşünderiz.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, oksidatif stres, yaşam kalitesi

ABSTRACT

COMPARISON OF OXIDATIVE STRESS SITUATION AND QUALITY OF LIFE ACCORDING TO TYPE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Aim

Diabetes Mellitus (DM) is an endocrine disorder that affects many systems and is characterized with high blood sugar. It is known that oxidative stress plays a role in the formation of early and late complications in the etiology of the disease. It has been shown that the quality of life is affected by the long-term course of the disease and the lifelong ongoing treatment duration of treatment for DM patients. Controlling the disease with appropriate treatment prevents the development of complications and improves the quality of life. The aim of this study was to compare the status of oxidative stress and quality of life according to the type of treatment in Type 2 DM patients.

Methods

Total 90 type 2 DM patients with no other disease except HT, between ages of 40-60 were included in to our study, who were applied to internal medicine outpatient clinics of Dumlupınar University Evliya Celebi Training and Research Hospital between May 2015 – November 2015 and among these 90 patients; 45 patients were using oral anti-diabetics (OAD) and 45 patients were taking insulin treatment. Venous blood samples were taken from patients in order to measure Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Paraoxonase-1 (PON-1) values in addition to their routine examinations. The SF-36 quality of life questionnaire was administered to patients. Statistical analyzes were performed using GraphPad version 6.05. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

In the group receiving insulin treatment, TOS and calculated OSI values were found to be statistically significantly higher than OAD group ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). PON-1

averages of the OAD group were significantly higher than those of the insulin group (p:0.007). In the OAD group; Physical function, social functioning and pain subscale average scores of the SF-36 quality of life questionnaire, were significantly higher than that of insulin group (p<0,001, p:0.003 and p:0.003). In study patients; negative correlation was detected between TAS averages and FBG and HbA1C (r:-0.254, p:0.02 and r:-0.260, p:0.01), positive correlation was detected between TOS averages and HbA1C and triglyceride values (r: 0.225, p:0.03 and r: 0.225, p:0.03), positive correlation was detected between OSI values and FBG and HbA1C values (r:0.293, p:0.005 ve r:0.342, p:0.001).

Conclusion

When we compared diabetic patients receiving OAD and insulin therapy in two groups; it was found that the oxidative stress parameters were higher and the quality of life was worse in the group receiving insulin treatment than the OAD group. We conclude that these results may be closely related to the chronic complications of diabetes and are compatible with the knowledge of the literature.

Key words: Diabetes mellitus, oxidative stress, quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) bir çok sistemi etkileyen, kan şekeri yüksekliği ile seyreden endokrin bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde, erken ve geç komplikasyonlarının oluşumunda oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. DM ve neden olduğu kronik komplikasyonlar, kontrol altına alınmadıkları takdirde morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır (1). DM kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de major risk faktörüdür (2).

Vücudun antioksidan savunma mekanizması ile diabet seyrinde ortaya çıkan serbest radikal oluşum hızı arasındaki dengesizlik nedeniyle doku hasarı ortaya çıktığı bilinmektedir. Diabetik hastalarda protein glikasyonu ve glikoz oto-oksidasyonu, lipid peroksidasyonuna neden olabilen serbest radikalleri oluşturmaktadır. Oksidatif stresin diğer potansiyel mekanizmaları arasında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği bulunmaktadır. Bunun sonucunda da DM'li hastalarda kronik dejeneratif komplikasyonlar oluşur (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda DM ve daha birçok hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı bildirilmiştir. Paraoksonaz (PON-1) enzimi de antioksidan özelliği ortaya konması nedeniyle güncellik kazanmıştır. PON-1'in HDL'nin yapısında bulunduğu ve LDL fosfolipitlerinin lipid peroksidasyonunu önleyerek oksidasyona karşı koruma rolü olduğu gösterilmiştir. Böylece koroner arter hastalıkları (KAH) ile ilişkili olabileceği, DM'de görülen KAH'nın PON-1 aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür (4,5).

DM'li hastaların uzun dönemde, hastalığın seyrinden ve tedavinin ömür boyu devam etmesinden dolayı duygusal ve sosyal problemler yaşadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, diabetli hastaların bir bütün olarak incelenmeleri gerekir. Diabeti olan hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla, psikiyatrik belirti ve hastalık oranları yüksektir. DM'li hastalarda emosyonel tepkiler, uyum güçlükleri ve depresif bozukluklar en sık karşılaşılan ruhsal sorunlardır. Bu psikiyatrik belirti ve bozukluklar, tedavide uyumsuzluk ve metabolik kontrolün güçlüğüne neden olur. Bunun sonucunda da DM'nin kronik dejeneratif komplikasyonlarının gelişim sıklığı artar (6,7,8).

Dünyada her geçen gün sayısı artan diabetik hastaların, yaşam biçimi değişikliği, tedaviye uyum ve sıkı glisemik kontrol ile uzun vadede komplikasyonlardan korunabileceği, uygun tedavi ile de oksidatif stresin azaltılabileceği düşünülmektedir. Hastalığın kendisinin ve komplikasyonlarının da kontrol altında tutulduğu takdirde yaşam kalitesini kötü yönde etkilemesinin önüne geçilebilmektedir.

Bu sebeplerden dolayı bu çalışmada, DM'li hastalarda tedavi şekillerinin kronik komplikasyonlara sebep olabilecek oksidatif stres durumlarına ve yaşam kalitelerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu gelişen hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur. Kontrolsüz diabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda özellikle tip 2 diabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (9). Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Birçok toplumda tip 1 diabet sıklığının da arttığı ve bu artışın okul öncesi çağlarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir (10). Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diabet hızla artmaktadır. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (11). Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı bildirilmiştir (12).

2.1.3. Sınıflama

ADA (American Diabetes Association) 2016 Klavuzuna göre DM;Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği olan), Tip 2 DM (arka planda insülin direncinin olduğu progresif insülin salgılama defektine bağlı gelişen), Gestasyonel DM (aşikar diabetin olmadığı, genelde gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde tanı konulan diabet tipi) ve spesifik diğer tipler; (monogenik diabet sendromları [neonatal diabet ve maturity-onset diabetes of young [MODY] vs.], ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis vs.) ve ilaçlar [HIV/AIDS tedavisi]) olmak üzere dört grupta incelenmektedir (13).

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Geçmişte 'insüline bağımlı diabet', 'juvenil diabet', 'çocukluk çağında başlayan diabet' veya 'tip I diabet' olarak da adlandırılmıştır. Tip 1 DM'de pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1 diabette immün hasarın belirteçleri olarak kanda adacık hücre otoantikorları (islet cell cytoplasmic antibody, ICA), insülin otoantikorları (insülin autoantibody, IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları ve tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar (islet associated-2, IA-2) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikorları bulunabilir. Tip 1 diabet gelişiminde genetik yatkınlık ve henüz net olarak ortaya konmamış birçok çevresel faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Diabet hastalarının %5-10'u tip 1 diabetlidir ve tip 1 diabetli hasta sayısı gittikçe artmaktadır (13).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diabet', 'erişkin diabet' veya 'tip 2 diabet' olarak da isimlendirilen tip 2 DM tüm diabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. En yaygın görülen diabet formudur (13). Tip 2 DM, obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak genellikle daha sık görülmektedir. Hastalığın

temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen ve giderek artan insülin direnci ve zamanla azalan insülin salınımı söz konusudur. Tüm dünyada toplumun %5-10'u tip 2 diabetlidir (9). Tip 2 DM genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar. Bununla beraber, son yıllarda yaşam ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler ve artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da tip 2 DM sıklığı artmaktadır.

Tip 2 diabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir ve bu bireylerin DM açısından taranması gerekmektedir (13,14);

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diabet yönünden araştırılmaları gerekir (15);

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diabet bulunan kişiler
- Diabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

2.1.3.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Toplumda en sık rastlanılan diabet tipidir. Tip 2 DM'deki hiperglisemigenetik defektlerden (tek yumurta ikizlerinde % 100'e yakın konkordans) kaynaklanmaktadır. Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur. Ancak çevresel

faktörlerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri, polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar olabilir. Hastaların çoğunda obezite mevcuttur (16).

Yaşam tarzı ve aşırı beslenmenin tetikleyici patojenik faktörler gibi görünmesine rağmen, Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik faktörler de yer alır. Aile öyküsünün mevcut olması tip 2 DM riskinin 2-4 kat artmış olduğunu gösterir. Tip 2 diyabetli hastaların % 15-25'inin birinci derece akrabalarında bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet gelişir.

İnsülin duyarsızlığı ise, klinik hipergliseminin ortaya çıkmasından çok daha önce kısmen obezite ve pankreas hücre fonksiyonlarında azalmayla ilişkili erken oluşan bir fenomendir. İnsülin direnci için, artmış non-esterifiye yağ asitlerini, inflamatuvar sitokinler-adipokinler ve mitokondriyal disfonksiyonu içeren mekanizmalar; hücre disfonksiyonuyla ilgili olarak da glukotoksisite, lipotoksisite ve amiloid formasyonu patogeneiz mekanizması olarak öne sürülmüştür. Ayrıca, hastalığın güçlü bir genetik bileşeni vardır ancak bugüne kadar az sayıda gen tanımlanabilmiştir: Calpain 10 geni, Potassium inward-rectifier 6.2, peroksizom proliferatör-active reseptör insulin reseptör substrat-1 ve diğerleri. Bir ebeveyni tip 2 diyabet olan kişide diyabet görülme ihtimali %38 olarak hesaplanmıştır. Her iki ebeveyn de etkilenmişse 60 yaş itibariyle tip 2 diyabet prevalansı % 60 olarak tahmin edilmektedir. 60 yaş üzerindeki bireylerde, diyabet için monozigot ikizlerde konkordans oranı % 35-58 iken dizigotik ikizlerde bu oran % 17-20'dir. Monozigot ikizlerde glikoz tolerans bozukluğunun da dahil olmasıyla bu oran % 88'e yükselmektedir. Ancak monozigot ikizlerdeki konkordans hızı genetik etkilerle ilgili düşük tahminlere neden olabilir çünkü monozigot ikizlerin monokoryonik intrauterin beslenmesinin dizigot ikizlerle karşılaştırıldığında büyüme geriliğine neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, düşük doğum ağırlığı tek başına ileriki yaşamda artmış tip 2 diyabet riskiyle ilişkili bulunmuştur (17).

2.1.3.2.2. Glikoz toksisitesi

Hipergliseminin başlı başına insülini azaltan bir durum olması, glikoz toksisitesi kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır ki bu tanımla kastedilen insülin üretiminin hücresel bileşenleri üzerinde zamanla geri dönüşümsüz hasar oluşmasıdır. Esas itibariyle, insülin sekresyonunun zamanla bozulması, hastaların çoğunluğunda yaygın görülen bir durumdur ve çok sayıda diabetli hasta, 10 yılın sonunda az ya da çok ciddi insülin yetmezliği yaşayacaktır. Hiperglisemi, hücrelerde büyük miktarda reaktif oksijen oluşmasına yol açmakla birlikte, hücre elemanlarına da hasar verir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin hücre apoptozisine yol açan Nuclear Factor (NF-B) aktivitesini indüklediği bilinmektedir (17).

2.1.3.2.3. İnsülin direnci

İnsülin direncinin, insülinin biyolojik etkilerinin hem iskelet kasında beklenenden daha az glikoz işlenmesiyle hem de primer olarak karaciğerde endojen glikoz üretiminin baskılandığı durumlarda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Açlık durumunda, glikoz kullanımının az bir kısmı kaslardadır (% 20'den az); diğer yandan endojen glikoz üretimi plazmaya giren glikozun tamamından sorumludur. Tip 2 diabetli hastalarda ya da bozulmuş açlık glikozu mevcut olan hastalarda endojen glikoz üretimi artmıştır. Bu artış hiperinsülinemi varlığında olduğu için en azından hastalığın erken ve ara evrelerinde, tip 2 diabet için hepatik insülin direnci hiperglisemiye yol açan ana unsurdur.

Çevre faktörleri ile genetik faktörler üç mekanizmayla tip 2 diabete yol açarlar: periferik dokularda insülin direnci, pankreastan insülin salınım kusuru ve karaciğerde glikoz üretiminin artması. Bu hastalardaki temel bozukluk, insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid ve seks hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, Cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur (16.17).

Yükselmiş plazma serbest yağ asidi (FFA) düzeyleri, tipik olarak tip 2 diabeti içeren insüline dirençli durumlarla ilişkilidir. Plazma serbest yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonları, insanlarda kas dokusunda glikoz transportunun inhibisyonu yoluyla insülin direncine katkıda bulunmaktadır. İnsülin, serbest yağ asitlerinin normal düzeylerinin sürdürülmesini sağlamaktadır ve tip 2 diabette insülin düzeylerindeki göreceli minör rahatsızlıklar, serbest yağ asidi düzeylerinin yükselmesine neden olabilmektedir. İnsülinle yönlendirilen baskılanma olmadan, plazma serbest yağ asidi düzeyleri yükselir ve karaciğer glikoz üretiminin stimülasyonuna yol açar. Serbest yağ asidi düzeylerinin kronik olarak yükselmesinin β -hücresi fonksiyonu üzerinde, "lipotoksisite" olarak bilinen ve hiperglisemiye daha fazla alevlendiren zararlı etkileri olabilir (16,17).

2.1.3.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (13)

ADA (American Diabetes Association) 2016 Klavuzuna göre DM tanı kriterleri şu şekildedir;

- HbA1C \geq %6.5 ya da
- AKŞ \geq 126 mg/dl (en az 8 saatlik açlık sonrası) ya da
- 75 gr OGTT'de 2. saat PG'nun \geq 200 mg/dl ölçülmesi ya da
- Diabet semptomları olan bireyde rastgele ölçülen PG'nun \geq 200 mg/dl ölçülmesi halinde DM tanısı konulur.

2.1.3.2.5. Hemoglobin A1c

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ile birlikte ADA, EASD ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında diabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar A1C \geq %6.5 (\geq 48 mmol/mol) ile birlikte, APG \geq 126 mg/dl bulunan kişilere diabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak

kullanılmasını önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermiştir (17).

2.1.3.2.6. Oral Glikoz Tolerans Testi Endikasyonları (18)

1. Tarama testinde AKŞ'nin 100 - 125 mg/dl olan ya da postprandiyal kan şekerinin (120. dakika) 140 mg/dl ve üstünde bulunması.
2. Gestasyonel diabeti belirlemek veya reddetmek.
3. Şişmanlık ve/veya özellikle ağırlıklı ailesel diabet hikayesi olanlar.
4. Otozomal dominant (MODY) tipi diabet hikayesi olanlar.
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar.
6. Operasyon, stres, travma, infarktüs, serebral vasküler olaylar, kortikosteroid kullanımı, gebelik esnasında anormal glikoz değerleri veya glikozüri görülenlerde, bu olaylar geçtikten sonra test yapılmalıdır.
7. Reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde OGTT yapılmalıdır.

ADA 2016 klavuzunda OGTT'nin 75 gr glikoz ile yapılması; açlık, 1. saat ve 2. saat PG'larına bakılması önerilmektedir.

2.1.4. Prediabet

Daha önce 'Sınırdaki Diabet' ya da 'Latent Diabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo 1'den görüleceği üzere, 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT'

olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (17).

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri* (15)

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	Dm riski yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diabet semptomları	-	-		
HbA1c(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-		%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'izole IFG', 'izole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir. IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance).

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Komplikasyonlar akut (metabolik) ve kronik (dejeneratif) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar içerisinde hipoglisemi, hiperozmolar non-ketotik koma, diabetik ketoasidoz, laktik asidoz yer almaktadır. Oksidatif stres ve yaşam kalitesi ile yakından ilişki olan komplikasyonlar ise kronik dejeneratif komplikasyonlardır.

2.1.5.1. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

Son yıllarda hızla artarak bir halk sağlığı sorunu haline gelen diabetesin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün nontravmatik alt ekstremite amputasyonunun en sık nedeni diabetittir. Ayrıca diabette kardiyovasküler hastalık riski de 2-4 kat artmıştır. Tip 2 diabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Diabetesin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen, genetik faktörler kan yağlarının niteliği ve yoğunluğu, endotel değişiklikleri, hiperkoagülabilitate, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, arteroskleroz gelişimi, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, hiperinsülinemi ve insülin direnci, protein glikasyonu gibi faktörler de rol oynamaktadır (18).

Diabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler, serobrovasküler ve periferik damar hastalıklarıdır, hiperglisemi varlığında daha erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diabete özgü olan değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgindir; sırasıyla diabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır.

Diabetik mikroanjyopatik değişiklikler, diabetik metabolik bozukluklar nedeniyle hızlanmış ateroskleroz kaynaklıdır. Buna karşılık; diabetik mikroanjyopatik değişiklikler genellikle diabete özgüdür ve tespit edildiğinde diabetes varlığını akla getirir (19). Diabetesin mikro ve makrovasküler kronik komplikasyonları Tablo 2.'de gösterilmiştir (20).

Tablo 2. Diabetin mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonları (20)

Göz	<ol style="list-style-type: none">1. Diabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)2. Vitreus kanaması3. Rubeozis iritis4. Glokom5. Katarakt6. Oküler kas felci
Böbrek	<ol style="list-style-type: none">1. İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)2. Kronik böbrek yetersizliği3. Renal papiller nekroz4. Kronik pyelonefritis5. Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
Periferik ve Merkezi Sinir Sistemi	<ol style="list-style-type: none">1. Somatik diabetik nöropati2. Otonom diabetik nöropatisi3. Diabetik inmeler
Kardiyovasküler Sistem	<ol style="list-style-type: none">1. İskemik kalp hastalıkları2. Diabetik kardiyomiyopati3. Diabetik periferik arter hastalığı4. Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu
Deri ve Bağ Dokusu	<ol style="list-style-type: none">1. Necrobiosis lipoidica diabetorum2. Xantoma diabetorum3. Granuloma annulare4. Fronkuloz5. Mikotik infeksiyonlar
Gebelik	<ol style="list-style-type: none">1. İri bebek gelişimi insidansında artış2. Kongenital defekt (bebeğe)3. Gebelikte miad gecikmesi4. Neonatal hipoglisemi5. Neonatal ölüm değerlerinde artış

2.1.5.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler(KAH) hastalıklardır. Diabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diabetik erkeklere yaklaşmaktadır (11, 21, 22).

İyi kontrol altına alınmamışhiperglisemi ve insülinle yaratılan hipoglisemi arasında büyük dalgalanmalar gösteren diabetliler ateromaya karşı en yatkın grubu oluşturur. Kontrol altına alınmamışdiabetikteki kronik hiperglisemi arter çeperinden mukopolisakkasid sentezinin artmasına yol açar ve bu durum LDL'lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan aterom oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini arttırır. Birçok hafif diabetli ya da egzojen insülin tedavisi görenlerde zaman zaman (özellikle açlık durumunda) kan dolasımında insülin hormonu aşırı derece mevcuttur. Diabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmışve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (23,24).

Koroner yetersizlik diabetik olan ve olmayan kişilerde aynı klinik semptomlarla seyredir. Ancak otonom nöropati gelişmiş diabetiklerde asemptomatik koroner arter hastalığı olacağı ve sessiz infaktüs gelişebileceği unutulmamalıdır.

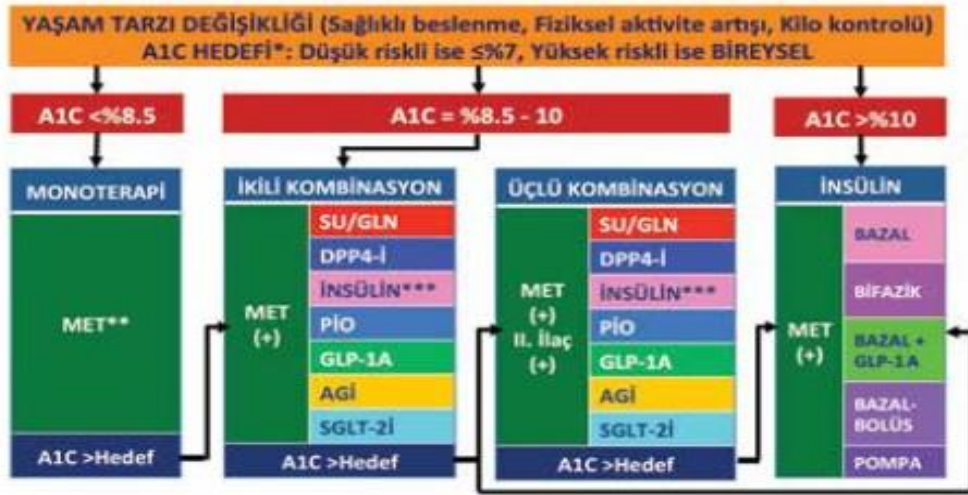
2.1.6. Diabetes Mellitusun Tedavisi

Diabetes Mellitus tedavisinde şunlar amaçlanır: Hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme ve gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır (11,25). Tedavinin amacına ulaşabilmesi için bazı ilkeler vardır: Bunlar hastanın eğitimi, diet, egzersiz ve fizik aktivitesinin arttırılması, oral antidiabetik

ilaçlar (sülfanilüreler, biguanid, alfa glikozidaz inhibitörleri, tiazolidinedionlar, DPP-4 inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri) ve insülin ile tedavi uygulanmasıdır.

Hastanın eğitiminde hastaya diabetesin tanımı, etyopatogenezi hakkında genel bilgiler verildikten sonra tedavide kullanacağı ajanlar olan diyet, egzersiz, insülin, oral antidiabetikler tanıtılmalıdır. Diabetesin genel seyri içinde ve tedavi sırasında rastlayacağı olaylar (hipoglisemi, hiperglisemi), bunların nedenleri, sonuçları ve nasıl başa çıkılacağı anlatılmalıdır. Diabetesin erken ve geç komplikasyonları, tedavi ve sonuçlarıyla ilgili bilgiler verilmelidir.

Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve eğer bunlar oluşmuş ise takibi öğretilmeli ve kişisel bakım (deri, dişve ayak bakımı, sigara, alkol ve diğer ilaç kullanılan hakkında bilgi verilmesi) eğitimi verilmelidir (26,27). TEMD 2016 Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu'nun tedavi önerileri Şekil 1.'de yer almaktadır.



Şekil 1. TEMD Tip 2 Diabette Tedavi Algoritması (15)

*Tedavi değişikliği için A1C > %7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diabetiklerden biri başlanabilir.

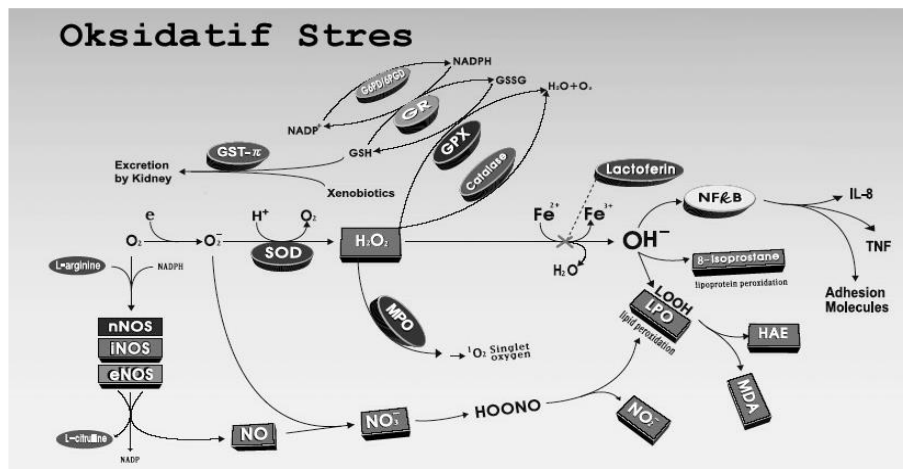
***Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse -SU/GLN ile verilmemek koşulu ile- bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sülfanilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

2.2. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (28,29,30).

Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda ve diabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diabet etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (31,32,33). Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (34,35).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (36,37,38).



Şekil 2. Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik: Oksidatif Stres (38).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (39,40,41).

Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan hidroksilradikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir (42,43).

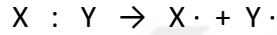
Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir (44,45,46). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü in vivo çalışmalar ile de desteklenmiştir (47). Deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diabet oluşturmak için kullanılan N- nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin (48), oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diabeti başlattığı düşünülmektedir (49,50).

Yapılan çalışmalar, vasküler komplikasyonları olan diabetik hastalarda, hem LDL'nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda, hiperglisemiye bağlı artışlar olduğunu göstermektedir. Diabetik olgularda, lipidlere ilave olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diabetik komplikasyonlar gelişmektedir (51,52).

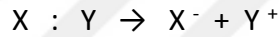
2.2.1. Serbest Radikaller ve Anti-oksidanlar

Bir serbest radikal tanımı, moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olarak yapılabilir. Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (53,54):

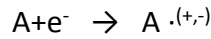
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağ oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (55). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($2O_2^-$), hidroksil radikali ($HO\cdot$), nitrik oksit ($NO\cdot$), peroksil radikali ($ROO\cdot$), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (56).

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler (Tablo 3). Antioksidan moleküller endojen ve eksojen

kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon- S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (6,57).

Tablo 3. Antioksidan Savunma Sistemler (6)

Süpürücü Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar	Preventif Antioksidanlar
-Askorbik asit	-Katalaz	-N-asetilsistein	-Transferrin
-Alfa-tokoferol	-Paraoksonaz	-Allopurinol	-Albumin
-Tiyoller	-Süperoksit dismutaz	-Probakol	-Seruloplasmin
-Beta-karoten	-Glutatyon	-Penisilamin	-Ferritin
-Ürik asit	peroksidaz	-Deferoksamin	
-Flavanoidler		-Butil-Hidroksitoluen	
-ko-enzim Q			

2.2.2. Paraoksonaz (PON-1), Fonksiyonları ve Oksidatif Stres

Paraoksonaz (PON-1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (58). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (59). Bu bulguların sonucunda kardiyovasküler hastalıklar ile PON-1 arasındaki ilişki önem kazanmıştır.

PON-1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir. Parokson (O, O-dietil-O-p-

nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.

Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON-1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif odifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (60).

HDL eksikliği olan durumlarda PON-1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birliktedir. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1 'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (61).

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (62). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir . Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (63).

Diabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonun arttırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (59).

2.3. Diabetes Mellitus ve Yaşam Kalitesi

Fiziksel hastalık kişinin homeostatik dengesini sarsar, emosyonel tepkiye sebep olur. Basit sıkıntıdan, kayıp-yas tepkisine, narsistik bütünlüğün tehtid edildiği

duygulanıma kadar tepkiler uyandırır. Ayrılık endişesi, gelecek endişesi, ölüm korkusu, vücut organ ve bölümlerinin zedeleneceği ve kaybı kaygısı, pişmanlık-suçluluk duygusu gibi değişik tepkiler, hastanın duygu durumunu, zihinsel işlevlerini, dengesini, fiziksel duygusal otonomisini, vücut imajını, sosyal hayatını ve yaşam kalitesini etkiler (64).

Diabeti olan hastalarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi psikiyatrik belirti ve hastalık oranları yüksektir. Tip 2 DM'de en sık rastlananlar, depresyon, anksiyete bozuklukları, alkol ve madde bağımlılığı ve yeme bozukluklarıdır (65). Bu hastalarda yaşam boyu depresyon yaygınlığının %14.4-32.5 olduğu ve hastaların %40'ında anksiyete belirtilerinin de görüldüğü belirtilmektedir (66,67). Psikiyatrik belirti ve bozukluklar diabetli hastalarda, tedavi uyumsuzluğu, metabolik kontrolün güçlüğü ve sonuçta, mikro-makrovasküler komplikasyon gelişim sıklığında artma ile ilişkilidir. Depresyonun genel popülasyona göre tip 2 DM hastalarında 3-4 kat daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (67,68). Diabetli olgularda farklı tedavi yöntemlerinin, belirti şiddetinin ya da komplikasyonların yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeye yönelik yapılan çalışmalarda, yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği belirtilmektedir (68,69,70).

DM hastalarının yaşam kalitesi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996 yılında yayınladıkları araştırma sonuçlarında, diabetik grubun yaşam kalitesinin genel popülasyondan daha kötü sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (71). Gries ve Alberti, diyet kısıtlamalarının, günlük düzenli ilaç kullanımı zorunluluğunun, insülin tedavisinin, diabetin semptomlarının ve uzun dönem komplikasyonlarının diabetik hastaların yaşam kalitesini bozduğunu göstermişlerdir (72). Çalışmalarda yaşam kalitesinin hiperglisemi, insülin tedavisi, diabet süresi, yaş, kadın cinsiyet, diabetik komplikasyonlar ve birlikte olabilen diğer hastalıkların varlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (73,74,75).

Diabetik hastalarda yaşam kalitesinin en önemli göstergesinin diabete bağlı gelişen vasküler ve non-vasküler uzun dönem komplikasyonlar olduğu bildirilmektedir (71,76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mayıs 2015 – Kasım 2015 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliye Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerine rutin kontrol amaçlı başvuran, HT dışında ek hastalığı olmayan, 45 OAD kullanan tip 2 DM hastası ve 45 insülin tedavisi alan tip 2 DM hastası olmak üzere toplam 90 hasta alındı. Hastalardan rutin diabet tetkiklerine ek olarak, antioksidanların toplam etkisini değerlendirmek amacıyla TAS, oksidanların toplam etkisini değerlendirmek amacıyla TOS ve antioksidan görevi olan PON-1 parametrelerini ölçmek için birer tüp fazladan kan alındı. Ayrıca tüm hastalara, yaşam kalitelerini sorgulamak amacıyla SF-36 yaşam kalitesi anketi yapıldı.

Çalışma öncesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'dan 2015/07-166 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü OlurFormu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Çalışma kapsamına alacağımız hastaları belirlemek için kullandığımız kriterler;

- 1- OAD tedavisi alan 40 – 60 yaş arası tip 2 DM hastaları
 - 2- İnsülin tedavisi alan 40 – 60 yaş arası tip 2 DM hastaları
- Çalışma kapsamına alınmayacak hastalar;
- 1- Gebe olan hastalar
 - 2- Ek hastalığı olanlar (Hipertansiyon dışında)
 - 3- Aktif enfeksiyonu olanlar
 - 4- 60 yaş üzerindeki hastalar
 - 5- Aktif psikiyatrik hastalığı olanlar

Gebeler, 60 yaş üzerindeki hastalar, komorbid hastalığı olanlar (malignite, serebrovasküler hastalık, KAH vs.) ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda oksidatif

stres parametreleri etkilenebileceği için; psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalar ise yapılan SF-36 yaşam kalitesi anketi gerçekçi sonuçlar ortaya koymayacağı için çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Kısa Form 36 Yaşam Kalitesi Anketi (Short Form-36; SF-36):

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiştir ve jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölççeğidir (77). Özellikle fiziksel hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini ölçmek için kullanılmaktadır. Ancak sağlıklı kişilerde ve psikiyatrik hastalığı olanlarda da başarıyla kullanılabilir. Sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar, olumlu yönlerini de değerlendirebilir ve özürölülükteki küçük değişimleri saptamada çok duyarlıdır. SF-36; fiziksel fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın 8 boyutunu, 36 maddede incelemektedir. Ölçeđin bir ham puanı yoktur, yalnızca 8 alt boyutun toplam puanı hesaplanır. Alt ölçeklerin puanları sıfır ile 100 arasında değişmektedir. Sıfır, kötü sağlık durumunu 100 iyi sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeđin toplam puanının hesaplanması söz konusu değildir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliğinin çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (78).

3.2. Kan örneklerinin toplanması ve laboratuvar analizleri

3.2.1. Kan örneklerinin toplanması

Venöz kan örnekleri, biyokimyasal analizler için boşaltılmış serum ayırıcı pıhtılaşma aktivatörlü tüpler içinde toplandı (Vacuette® Z Serum Sep Clot Activator, GreinerBio-One, Kremsmunster, Austria). HbA1C ölçümleri için ise dipotasyum (K2) etilen diamin tetra-asetik asidli (EDTA) tüpler kullanıldı (BD Vacuteiner BD Plymouth, UK). Kan örnekleri alındıktan sonra 1 saat içinde, serum numuneleri elde etmek için 15 dakika x 1500 g 'de santrifüj edildi. Serum örnekleri polistiren tüplere bölündü ve örnekler TAS, TOS ve PON-1 çalışılana kadar -80 ° C'de saklandı.

3.2.2. Serum Total Antioksidan Status (TAS) seviyeleri ölçümü

Serum TAS seviyeleri Beckman Coulter AU680 aletiyle (Beckman Coulter, Miami, FL, USA), ticari kiti (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yöntem, Erel tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçüm yöntemlerine dayalı olarak yapıldı (79). Bu yöntemde, serbest radikal reaksiyonları, Fenton tepkimesi sonucu hidroksil radikalleri üretimi ile başlatıldı ve reaksiyonun hızı renkli dianisidin radikallerinin absorbanası takip edilerek izlendi. Örnekteki antioksidanlar, konsantrasyonları ile orantılı bir dereceye kadar renk oluşumunu bastırdı. Vitamin E analogu olan Trolox kalibratör olarak kullanıldı. TAS seviyeleri “mmol Trolox equivalent/L” olarak ifade edildi.

3.2.3. Serum Total Oksidan Status (TOS) seviyeleri ölçümü

Serum TOS seviyeleri Beckman Coulter AU680 aletiyle (Beckman Coulter, Miami, FL, USA), ticari kiti (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yöntem, Erel tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçüm yöntemlerine dayalı olarak yapıldı (80). Bu yöntem, örneklerdeki çeşitli oksidanlarda bulunan ferröz iyonun ferrik iyon oksidasyonu ve ferröz iyonun ksilenol turuncusu ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Renk yoğunluğu örneklerde mevcut olan oksidan moleküllerin sayısı ile ilgilidir. Tahliller hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edildi. TOS seviyeleri “µmol H₂O₂ equivalent/L” olarak ifade edildi.

3.2.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanması

TOS'un TAS'a yüzde oranı oksidatif stres derecesinin bir göstergesi olan OSI olarak kabul edildi. mmol Trolox equivalent/L birimindeki TAS değerleri µmol Trolox equivalent/L'e dönüştürüldü, daha sonra şu şekilde OSI hesaplandı: $OSI = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox Eq/L}) \times 100]$ (81). Sonuçlar arbitrary units (AU) olarak ifade edildi.

3.2.5. Paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesinin ölçümü

Serum PON-1 aktiviteleri Beckman Coulter AU680 aletiyle (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) ticari kiti (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. PON-1 aktivite ölçümleri NaCl yokluğunda (bazal aktivite) ve varlığında (salt-stimulated activity) çalışıldı. Paraokson hidrolizinin (dietil-p-nitrofenil fosfat) oranı, 37 ° C'de 412 nm'de absorbans artışı gözlenerek ölçüldü. Oluşturulan p-nitrofenol miktarı 8.5 pH değerinde, 18290 M⁻¹ cm⁻¹ olan molar absorptivitesi katsayısından hesaplandı (82). Paraoksonaz aktivitesi U/L olarak ifade edildi.

3.2.6. Hemoglobin A1C (HbA1C) seviyelerinin ölçümü

HbA1C ölçümleri için kan örnekleri 2 ml'lik K₂ EDTA'lı tüplerde toplandı (BD Vacutainer BD Plymouth, UK). HbA1C seviyeleri kan örnekleri alındıktan hemen sonra, bekletilmeden ölçüldü. Ölçümler Tosoh G8 HPLC Analyzer ile yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) metoduyla gerçekleştirildi (Tosoh Bioscience, Inc., San Francisco, CA).

3.2.7. Açlık kan şekeri (AKŞ) ve lipit parametrelerinin ölçümü

Açlık kan şekeri ve lipit parametreleri (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid) kan örnekleri alındığı gün, bekletilmeden ölçüldü. Açlık kan şekeri ve lipid panelleri orijinal kitleriyle Beckman Coulter AU680 aleti (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) kullanılarak ölçüldü. Biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları şu şekildeydi: AKŞ 74-106 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dl, HDL-kolesterol > 40 mg/dL, LDL-kolesterol, <100 mg/dl, ve trigliserid <150 mg/dl.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler GraphPad versiyon 6.05 (GraphPad Software, Inc., CA, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm veri grupları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normalite için test edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± SD (standart sapma) olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve interkuartil aralıklar ile sunuldu (IQRs). Parametrik veya non-parametrik istatistiksel testler

verilerin dağılımına göre kullanıldı. Çalışma grupları arasında incelenen değişkenler karşılaştırıldığında normal dağılım gösteren veriler two tailed student-t test ile, normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann–Whitney U testi kullanılarak test edildi. Korelasyon analizleri, tüm gruplarda değişkenler normal dağılım göstermediği için Spearman's correlation analizi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 45 OAD ajan kullanan, 45 insülin tedavisi alan toplam 90 hasta alındı. Hastaların 52'si bayan (%58), 38'i erkek (%42) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları 52.1 ± 4.9 saptandı. Ortalama ağırlıkları 81.2 ± 13.7 kg idi. Tüm hastalar ortalama 5.5 yıldır DM hastasıydı (Tablo 4). Poliklinik kontrolüne geldiklerinde ölçülen AKŞ ortalamaları 152 (121.8 – 206.0) mg/dl, HbA1C ortalamaları % 8 (7.0 – 9.8), Trigilserid ortalamaları 165 (112 – 254) mg/dl, Total Kolesterol ortalamaları 198 (174.0 – 218.0) mg/dl, HDL ortalamaları 43 (37 – 51.3) mg/dl, LDL ortalamaları 120.4 ± 32.8 mg/dl saptandı. Tüm çalışma hastalarının oksidatif stres parametrelerinden TAS ortalamaları 1.47 (1.35 – 1.62)mmol Trolox Eq/L, TOS ortalamaları 3.67 (3.15 – 4.13)mmol Trolox Eq/L, PON-1 ortalamaları 331 (144.5 – 471.0)U/L saptandı. Hesaplanan OSI değerleri ortalaması ise 0.24 (0.21 – 0.29) bulundu. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak ölçüldü, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve interkuartil aralıklar ile sunuldu (Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik verileri

Parametreler	N = 90
Bayan (N)	52
Erkek (N)	38
Yaş (yıl)	52.1 ± 4.9
Ağırlık (kg)	81.2 ± 13.7
Boy (cm)	164.5 (155.0 -170.0)
DM süresi (yıl)	5.5 (4.0 – 10.0)

Tablo 5. Hastaların biyokimyasal ve oksidatif stres verileri

Parametreler	N = 90
AKŞ (mg/dL)	152.0 (121.8 – 206.0)
HbA1C (%)	8.0 (7.0 – 9.8)
Trigliserid (mg/dL)	165.0 (112.0 – 254.0)
Total Kolesterol (mg/dL)	198.0 (174.0 – 218.0)
HDL-Kolesterol (mg/dL)	43.0 (37.0 – 51.3)
LDL-Kolesterol (mg/dL)	120.4 ± 32.8
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1.47 (1.35 – 1.62)
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3.67 (3.15 – 4.13)
OSI (arbitrary unit)	0.24 (0.21 – 0.29)
PON-1 (U/L)	331.0 (144.5 – 471.0)

Hastalara yapılan SF-36 yaşam kalitesi anket skorlarında ise genel sağlık durumu ortalaması 60 (56 – 64), fiziksel rol güçlüğü ortalaması 50 (50 – 100), vitalite ortalaması 62 (54 - 71.3), mental sağlık ortalaması 60.9 ± 10.3, emosyonel rol güçlüğü ortalaması 83 (50 – 100), fiziksel fonksiyon ortalaması 70.0 (53 – 90), sosyal fonksiyon ortalaması 60 (40 – 100), ağrı kategorisinin ortalaması 72 (54 – 100) saptandı. Yine normal dağılım gösteren veriler ortalama ± SD (standart sapma) olarak ölçüldü, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve interkuartil aralıklar ile sunuldu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların SF-36 yaşam kalitesi anket skorları.

Parametreler	N = 90
Genel Sağlık Durumu	60.0 (56.0 – 64.0)
Fiziksel Rol Güçlüğü	50.0 (50.0 – 100.0)
Vitalite	62.0 (54.0 - 71.3)
Mental Sağlık	60.9 ± 10.3
Emosyonel Rol Güçlüğü	83.0 (50.0 – 100.0)
Fiziksel Fonksiyon	70.0 (53.0 – 90.0)
Sosyal Fonksiyon	60.0 (40.0 – 100.0)
Ağrı	72.0 (54.0 – 100.0)

Çalışma gruplarının demografik verileri, biyokimyasal ve oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; insülin tedavisi alan grubun DM süresi ortalaması 10 yıl (4.5 – 13.5) iken, OAD tedavisi alan grubun ortalaması 5 yıl (3 – 7) idive gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0.001). OAD alan grubun HbA1c ortalaması % 7.5(6.4 – 9.1) iken, insülin tedavisi alan grubun % 8.8 (7.4 – 10.5) ile daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.003). İki grubun TOS değerleri karşılaştırıldığında OAD alan grubun TOS ortalaması 3.52 (3.02 – 4) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L iken, insülin alan grubun ortalaması 3.94 (3.67 – 4.7) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu fark insülin tedavisi alan grubun TOS ortalamalarının OAD grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p<0.001). Hesaplanan OSI değerlerinin ortalamaları da OAD grubunda 0.23 ± 0.05 iken, insülin alan grupta 0.29 ± 0.07 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). PON-1 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında ise OAD alan grubun ortalaması 365 (183 – 513) U/L, insülin tedavisi alan grubun ortalaması 192 (123.5 – 385) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.007). Her iki grubun cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, AKŞ, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve TAS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7, Şekil 3.)

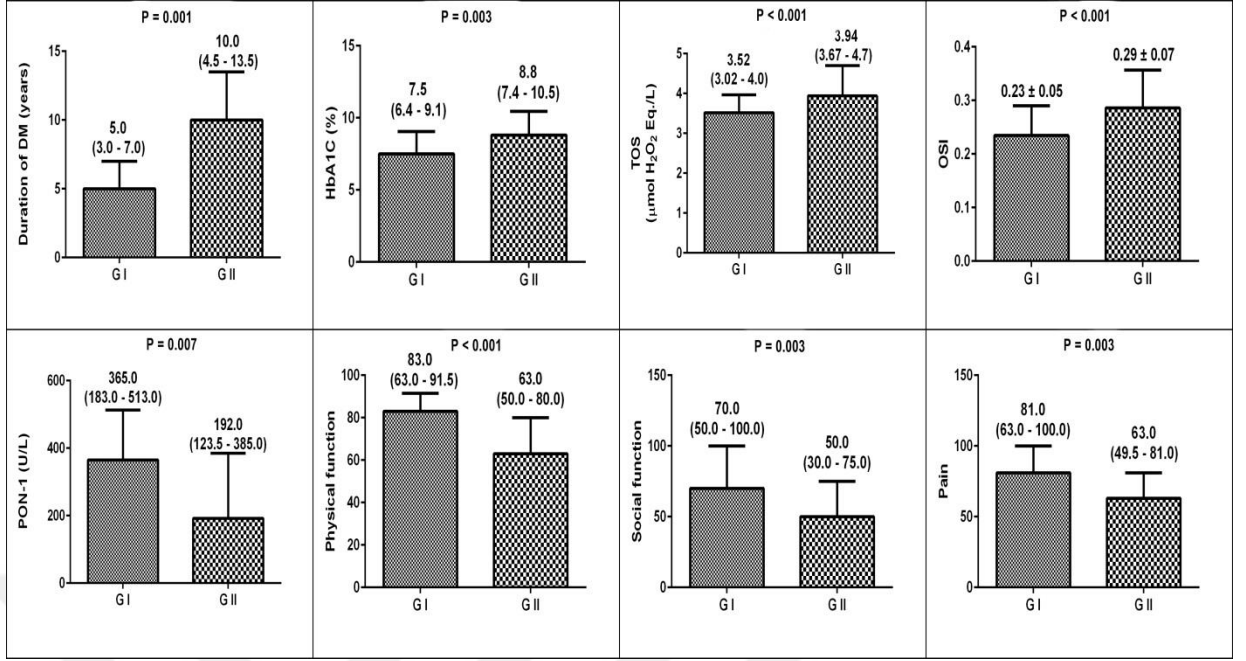
Tablo 7. Çalışma grupları arasında demografik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	Grup 1 (OAD) N = 45	Grup 2 (INS) N = 45	İstatistiksel Analiz P
Cinsiyet (N)			
Female	24	27	0.670
Male	21	18	
Yaş (yıl)	53.1 ± 4.3	51.2 ± 5.5	0.070
Ağırlık (kg)	80.3 ± 11.2	82.0 ± 16.0	0.558
Boy (cm)	163.6 ± 8.2	162.0 ± 8.2	0.325
DM süresi (yıl)	5.0 (3.0 – 7.0)	10.0 (4.5 – 13.5)	0.001*
AKŞ (mg/dL)	144.0 (120.5 – 176.5)	168.0 (125.5 – 252.5)	0.073
HbA1C (%)	7.5 (6.4 – 9.1)	8.8 (7.4 – 10.5)	0.003*
Trigliserid (mg/dL)	138.0 (108.5 – 223.5)	184.0 (113.5 – 291.0)	0.114
Total Kolesterol (mg/dL)	195.0 (171.5 – 210.0)	201.0 (175.0 – 224.5)	0.254
HDL-Kolesterol (mg/dL)	43.0 (37.0 - 52.5)	42.0 (36.0 – 50.0)	0.258
LDL-Kolesterol (mg/dL)	116.4 ± 31.4	124.4 ± 34.2	0.248
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1.47 (1.34 – 1.62)	1.46 (1.39 – 1.65)	0.580
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3.52 (3.02 – 4.0)	3.94 (3.67 – 4.7)	< 0.001*
OSI	0.23 ± 0.05	0.29 ± 0.07	< 0.001*
PON-1 (U/L)	365.0 (183.0 – 513.0)	192.0 (123.5 – 385.0)	0.007*

Gruplar arası SF-36 yaşam kalitesi anket skorları karşılaştırıldığında, OAD alan grubun fiziksel fonksiyon skorları ortalaması 83 (63 – 91.5) iken insülin tedavisi alan grubun ortalaması 63 (50- 80) idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). OAD grubunun sosyal fonksiyon skorları ortalaması 70 (50 – 100) iken insülin tedavisi alan grubun 50 (30 – 75) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p:0.003$). Ağrı kategorisinde ise OAD alan grubun ortalaması 81 (63 – 100) iken insülin alan grubun ortalaması 63 (49.5 – 81) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.003$). Genel sağlık durumu, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, mental sağlık ve emosyonel rol güçlüğü kategorilerinin skor ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8, Şekil 3).

Tablo 8. Çalışma grupları arasında SF-36 anket skorlarının karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (OAD) N = 45	Grup 2 (INS) N = 45	İstatistiksel Analiz P
Genel Sağlık Durumu	60.0 (56.0 – 66.0)	60.0 (56.0 - 64.0)	0.520
Fiziksel Rol Güçlüğü	62.0 (50.0 – 100.0)	50.0 (50.0 – 93.5)	0.075
Vitalite	61.6 ± 12.5	63.6 ± 15.1	0.491
Mental Sağlık	59.8 ± 10.3	62.0 ± 10.3	0.324
Emosyonel Rol Güçlüğü	83.0 (50.0 – 100.0)	66.0 (50.0 – 100.0)	0.217
Fiziksel Fonksiyon	83.0 (63.0 – 91.5)	63.0 (50.0 – 80.0)	< 0.001*
Sosyal Fonksiyon	70.0 (50.0 – 100.0)	50.0 (30.0 – 75.0)	0.003*
Ağrı	81.0 (63.0 – 100.0)	63.0 (49.5 – 81.0)	0.003*



Şekil 3. Çalışma gruplarının karşılaştırma grafikleri.

TOS: Total oksidan status, OSI: Oksidatif stres indeksi, PON-1: Paraoksonaz-1, DM: Diabetes mellitus. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve interkuartil aralıklar ile sunulmuştur (IQRs). Normal dağılım gösteren veriler *two-tailed student-t test* ile ölçülmüştür. Normal dağılım göstermeyen veriler ise *Mann-Whitney U-test* kullanılarak test edilmiştir. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm çalışma hastalarının oksidatif stres parametreleri ve biyokimyasal parametreleri arasında ilişkiye bakıldığında TAS ile AKŞ ve HbA1C arasında negatif korelasyon olduğu saptandı (r: -0.254, p:0.02 ve r: -0.260, p:0.01). TOS ile HbA1C ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0.225, p:0.03 ve r: 0.225, p:0.03). Hesaplanan OSI değerleri ile AKŞ ve HbA1C değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı (r:0.293, p:0.005 ve r:0.342, p:0.001). PON-1 ile diğer parametreler arasında anlamlı birkorelasyon saptanamadı (Tablo 9, Şekil 4).

Tablo 9. Oksidatif stres parametreleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	AKŞ (mg/dL)	HbA1C (%)	Trigliserid (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL- Kolesterol (mg/dL)	HDL-Kolesterol (mg/dL)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	r = -0.254 P = 0.02*	r = -0.260 P = 0.01*	r = 0.198 P = 0.061	r = -0.033 P = 0.755	r = -0.124 P = 0.243	r = -0.100 P = 0.350
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eq/L)	r = 0.198 P = 0.062	r = 0.225 P = 0.03*	r = 0.225 P = 0.03*	r = 0.126 P = 0.239	r = -0.059 P = 0.585	r = -0.074 P = 0.493
OSI	r = 0.293 P = 0.005*	r = 0.342 P = 0.001*	r = 0.044 P = 0.683	r = 0.157 P = 0.142	r = 0.040 P = 0.711	r = 0.061 P = 0.568
PON-1 (U/L)	r = 0.076 P = 0.474	r = -0.055 P = 0.605	r = -0.193 P = 0.069	r = -0.063 P = 0.557	r = 0.061 P = 0.571	r = 0.100 P = 0.350

Yine çalışmaya alınan hastaların SF-36 anket skorları, demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişkilere bakıldığında ise; vitalite ile total kolesterol ve HDL arasında negatif korelasyon ($r:-0.248$, $p:0.02$ ve $r:-0.254$, $p:0.002$), mental sağlık ile HDL arasında negatif korelasyon ($r:-0.25$, $p:0.02$), yaş ortalamaları ile AKŞ arasında negatif korelasyon ($r:-0.234$, $p:0.03$), kilo ortalamaları ile AKŞ arasında negatif korelasyon ($r:-0.228$, $p:0.03$) saptanırken, trigliserid arasında pozitif korelasyon ($r:0.225$, $p:0.03$) saptandı. Boy ortalamaları ile HDL arasında da negatif korelasyon saptandı ($r:-0.241$, $p:0.02$). DM süreleri ile AKŞ ve HbA1C arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r:0.328$, $p:0.002$ ve $r:0.294$, $p:0.005$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 10, Şekil 4).

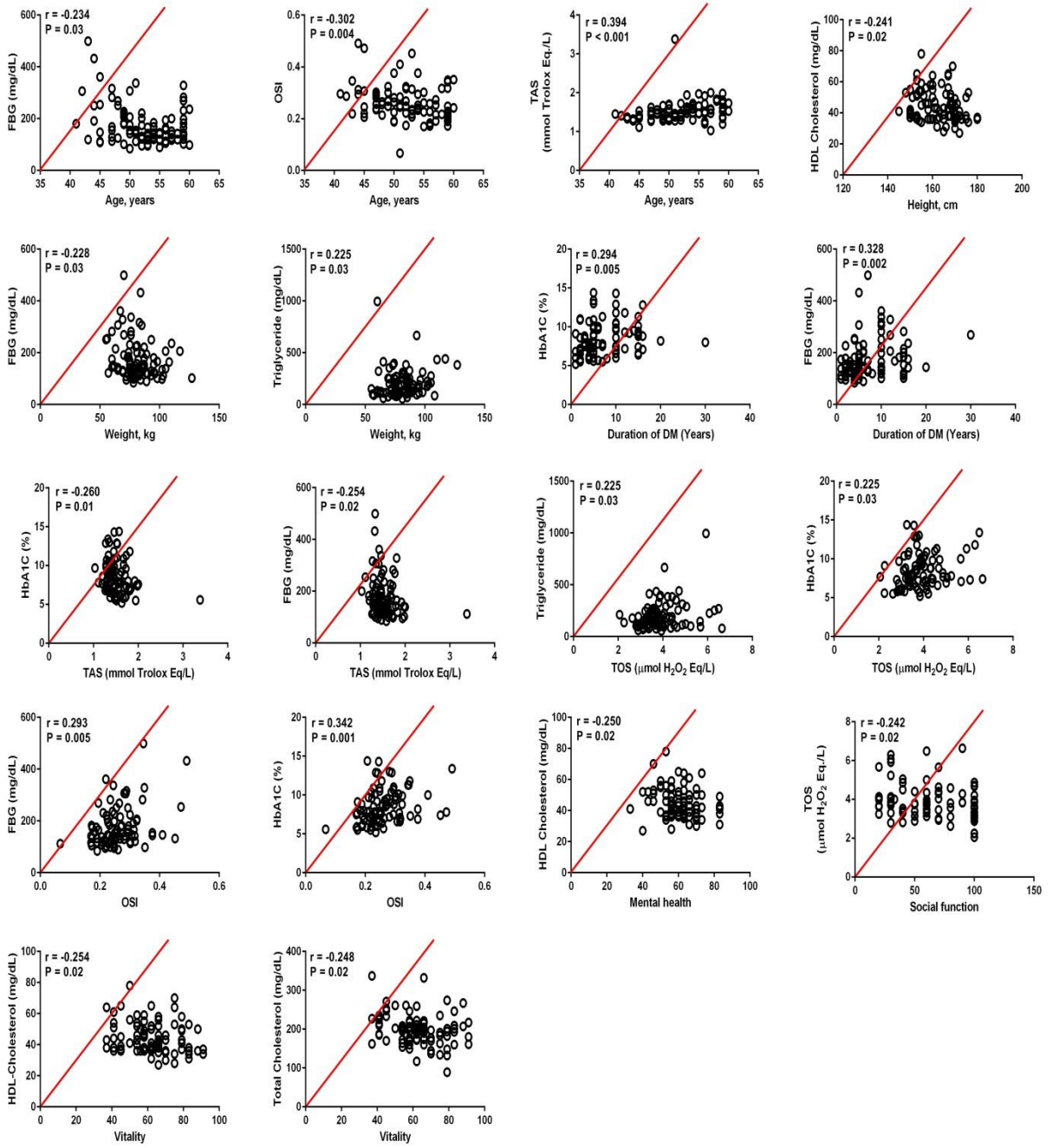
SF-36 anket skorlarının ortalamaları, demografik veriler ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında da sosyal fonksiyon ile TOS arasında negatif korelasyon ($r:-0.242$, $p:0.02$), yaş ortalaması ile TAS arasında pozitif korelasyon ($r:0.394$, $p<0.001$), OSI arasında negatif korelasyon ($r:-0.302$, $p:0.004$) saptandı. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 11, Şekil 4).

Tablo 10. SF-36 anket skorları, demografik veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

	AKŞ (mg/dL)	HbA1C (%)	Trigliserid (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL- Kolesterol (mg/dL)	HDL- Kolesterol (mg/dL)
Genel Sağlık Durumu	r = -0.064 P = 0.550	r = -0.088 P = 0.411	r = -0.010 P = 0.922	r = -0.069 P = 0.517	r = 0.043 P = 0.689	r = 0.028 P = 0.796
Fiziksel Rol Güçlüğü	r = 0.013 P = 0.900	r = 0.050 P = 0.637	r = 0.097 P = 0.364	r = 0.066 P = 0.534	r = -0.050 P = 0.640	r = 0.045 P = 0.675
Vitalite	r = 0.007 P = 0.950	r = 0.052 P = 0.630	r = 0.095 P = 0.372	r = -0.248 P = 0.02*	r = -0.106 P = 0.320	r = -0.254 P = 0.02*
Mental Sağlık	r = 0.063 P = 0.556	r = -0.060 P = 0.575	r = 0.111 P = 0.297	r = 0.008 P = 0.944	r = 0.030 P = 0.778	r = -0.250 P = 0.02*
Emosyonel Rol Güçlüğü	r = -0.022 P = 0.835	r = -0.006 P = 0.954	r = 0.040 P = 0.711	r = -0.099 P = 0.355	r = -0.053 P = 0.620	r = -0.014 P = 0.895
Fiziksel Fonksiyon	r = 0.017 P = 0.872	r = -0.105 P = 0.322	r = 0.062 P = 0.562	r = 0.058 P = 0.585	r = 0.004 P = 0.973	r = -0.030 P = 0.775
Sosyal Fonksiyon	r = 0.008 P = 0.942	r = -0.056 P = 0.600	r = 0.097 P = 0.361	r = -0.006 P = 0.958	r = -0.056 P = 0.600	r = 0.070 P = 0.512
Ağrı	r = 0.035 P = 0.738	r = 0.045 P = 0.674	r = 0.073 P = 0.492	r = -0.020 P = 0.847	r = -0.011 P = 0.915	r = 0.013 P = 0.900
Yaş (yıl)	r = -0.234 P = 0.03*	r = -0.203 P = 0.055	r = -0.010 P = 0.925	r = -0.126 P = 0.236	r = -0.156 P = 0.140	r = 0.007 P = 0.945
Kilo (kg)	r = -0.228 P = 0.03*	r = -0.111 P = 0.297	r = 0.225 P = 0.03*	r = -0.173 P = 0.103	r = -0.065 P = 0.541	r = -0.122 P = 0.251
Boy (cm)	r = -0.008 P = 0.938	r = -0.055 P = 0.606	r = 0.085 P = 0.427	r = -0.094 P = 0.377	r = -0.075 P = 0.482	r = -0.241 P = 0.02*
DM Süresi	r = 0.328 P = 0.002*	r = 0.294 P = 0.005*	r = 0.065 P = 0.545	r = 0.047 P = 0.663	r = 0.046 P = 0.664	r = 0.068 P = 0.522

Tablo 11. SF-36 anket skorları, demografik veriler ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki.

	TAS (mmol Trolox Eq/L)	TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eq/L)	OSI	PON-1 (U/L)
Genel Sağlık Durumu	r = -0.138 P = 0.196	r = 0.044 P = 0.683	r = 0.074 P = 0.488	r = -0.082 P = 0.440
Fiziksel Rol Güçlüğü	r = 0.038 P = 0.723	r = -0.051 P = 0.635	r = -0.032 P = 0.770	r = -0.143 P = 0.180
Vitalite	r = -0.050 P = 0.639	r = -0.063 P = 0.559	r = -0.078 P = 0.466	r = 0.039 P = 0.713
Mental Sağlık	r = 0.006 P = 0.953	r = -0.050 P = 0.639	r = -0.118 P = 0.273	r = 0.124 P = 0.246
Emosyonel Rol Güçlüğü	r = -0.059 P = 0.582	r = -0.082 P = 0.445	r = -0.049 P = 0.645	r = 0.100 P = 0.349
Fiziksel Fonksiyon	r = -0.060 P = 0.577	r = -0.160 P = 0.142	r = -0.154 P = 0.150	r = 0.198 P = 0.062
Sosyal Fonksiyon	r = -0.114 P = 0.286	r = -0.242 P = 0.02*	r = -0.188 P = 0.080	r = 0.175 P = 0.090
Ağrı	r = -0.128 P = 0.230	r = -0.147 P = 0.170	r = -0.070 P = 0.518	r = 0.176 P = 0.097
Yaş (yıl)	r = 0.394 P < 0.001*	r = 0.259 P = 0.259	r = -0.302 P = 0.004*	r = -0.173 P = 0.102
Ağırlık (kg)	r = 0.066 P = 0.538	r = -0.011 P = 0.922	r = -0.050 P = 0.653	r = -0.130 P = 0.224
Boy (cm)	r = -0.035 P = 0.738	r = -0.133 P = 0.215	r = -0.130 P = 0.227	r = 0.051 P = 0.635
DM Süresi	r = 0.141 P = 0.185	r = 0.166 P = 0.120	r = 0.120 P = 0.264	r = 0.068 P = 0.524



Şekil4.Çalışma parametrelerinin korelasyon grafikleri.

FBG: Açlık Kan Glikozu, TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status, OSI: Oksidatif stres indeksi, PON-1: Paraoksonaz-1, DM: Diabetes mellitus. Veriler Spearman's correlation analizi kullanılarak test edildi. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan 45 OAD kullanan hasta ile 45 insülin tedavisi alan hasta oksidatif stres parametreleri açısından kıyaslandığında, insülin kullanan grupta OAD grubuna göre TOS ve hesaplanan OSI daha yüksek saptanırken, PON-1 ise daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olan diğer farklar ise DM süresinin ve HbA1C seviyelerinin insülin tedavisi alan grupta daha yüksek olmasıydı.

Oksidatif stres, organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı, antioksidan kapasiteyi aştığında bu maddelerin organizmaya zararlı etkileri de ortaya çıkmaya başlar. Son zamanlarda oksidatif stresin öneminin artması ile çeşitli hastalıklarda serbest radikal hasarının rol aldığı da kanıtlanmıştır. Maligniteler, ateroskleroz, radyasyon hasarı, pulmoner hastalıklar (amfizem, O₂ toksisitesi), romatoid artrit, multiple skleroz, ülseratif kolit, diabet gibi birçok hastalık oksidatif stres ile ilişkilidir. DM'nin ise hem hastalığın patogenezinde hem de hastalığın seyrinde görülebilen kronik komplikasyonlarında oksidatif stresin rol alması nedeniyle önemi daha da artmaktadır (30).

DM ve oksidatif stres ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, bazı araştırmacılar diabetin kronik komplikasyonları ortaya çıkmış hastalarda oksidatif stresi araştırırken bazı araştırmacılar ise kronik komplikasyonu olmayan DM hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamışlardır. Oksidatif stres parametrelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Saygılı ve arkadaşlarının yapmış olduğu, senil kataraktı ve diabetik kataraktı olan toplam 70 hastadan oluşan bir çalışmada oksidatif stres markerlarından TOS ve OSI değerlerinin ortalamaları diabetik grupta senil kataraktı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Oksidatif stresin, diabetik kataraktın patofizyolojisinde rolü olabileceği kanısına varılmıştır (83). Caner ve arkadaşları, retinopatisi olmayan 26 diabetik hasta, diabetik retinopatili 26 hasta ve katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan 26 hastadan oluşan bir çalışma yapmışlardır. Retinopatisi olmayan

diabetik hasta grubunda, diabeti olmayan kontrol grubuna göre düşük PON-1 seviyeleri saptanırken; diabetik retinopatili grupta ise kontrol grubuna göre TOS ortalamaları anlamlı olarak yüksek, TAS ve PON-1 ortalamaları düşük saptanmıştır (84).

Uzar ve arkadaşlarının yaptığı, diabetik nöropatisi olmayan 40 diabetik hasta, 39 diabetik nöropatisi olan hasta ve 38 sağlıklı gönüllünün yer aldığı bir çalışmada, nöropatisi olan ve olmayan diabetik gruplarda, sağlıklı gruba göre TOS ve OSI değerleri yüksek saptanmıştır (85). Aslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya 36 diabetik nefropatili hasta, 25 nefropatisi olmayan diabetik hasta ve 30 kontrol hastası alınmış, diabetik nefropatili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük TAS, yüksek TOS ve OSI ortalamaları saptanmıştır. Nefropatisi olan diabetik grupta, nefropatisi olmayan diabetik gruba göre daha yüksek TOS ve OSI seviyeleri saptanmıştır (86).

Ikeda ve arkadaşları, 108 diabetik komplikasyonu olan hasta ve 161 kontrol hastasının yer aldığı bir çalışmada PON-1 seviyelerini araştırmışlar ve diabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PON-1 seviyeleri düşük saptanmış (87). Savu ve arkadaşları, sadece OAD kullanan ve HbA1C değerleri <7% olan 15 diabetik hasta ile 18 kontrol hastasını kıyaslamışlar ve diabetik grupta TAS seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (88). Ayrıca Göçmen ve arkadaşlarının KAH'ı olan diabetik ve nondiabetik hastalarda PON-1 ve lipid peroksidasyonu belirteçlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre PON-1 düzeyi daha düşük saptanmıştır (89).

Biz de çalışmamızda, önceki çalışmalarını göz önüne alarak, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla diabetik gruplarda oksidatif stres parametrelerinin yüksek çıkacağını öngördüğümüz için iki diabetik grup hazırladık. Kronik komplikasyonları olmayan bu hastaların almış oldukları tedavilere göre oksidatif stres durumlarını inceledik. Çalışmamızda insülin tedavisi alan grupta oksidatif stres markerları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca insülin alan grubun DM süreleri ve HbA1C seviyeleri de OAD grubuna göre daha yüksekti. Buradan, hastalığın süresinin uzamasıyla, bireylerde oluşan serbest radikallere maruz kalma, bunun sonucunda da oksidatif streste artış olabileceği kanısına varılabilir. Yani hasta ne kadar süredir diabetik ise

vücudun antioksidan kapasitesinde, serbest radikal oluşum hızına yetişemeyecek düzeyde düşme ortaya çıkıyor olabilir. Yine kontrolsüz kan şekeri regülasyonu sonucunda serbest radikal oluşumu artacak ve oksidatif stres parametreleri olumsuz yönde etkilenecektir. İnsülin tedavisi alan grupta HbA1C seviyelerinin daha yüksek saptanması da yüksek TOS ve OSI, düşük PON-1 seviyelerinin saptanması ile uyumlu bir bulgudur.

Korelasyon analizlerine bakıldığında, tüm çalışma hastalarında, TAS ile AKŞ ve HbA1C arasında negatif korelasyon, TOS ile HbA1C ve trigliserid arasında pozitif korelasyon, OSI ile AKŞ ve HbA1C arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Buradan da kötü glisemik kontrolün oksidatif stresi olumsuz yönde etkileyeceği kanısına varılabilmektedir. Yani plazma glikozu ve HbA1C ortalamaları ne kadar yüksek seyrederse oksidan durum o kadar fazla olmaktadır. Bununla beraber çalışmamızda değerlendirdiğimiz PON-1 seviyeleri ile AKŞ, HbA1C ve lipit profili arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Oksidatif stresi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Ultraviyole ışınları, ilaçlar, lipit oksidasyonu, radyasyon, yaşlanma, stres, sigara ve alkol kullanımı ile serbest radikal oluşumu gerçekleştirebilir. Yaşlanma süreci ile oksidatif stresin arttığı bilinmektedir (90). Bizim çalışmamızda, literatür bilgisinin aksine, hastaların yaş ortalamaları ile OSI ortalamaları arasında negatif korelasyon, TAS ortalamaları arasında ise pozitif korelasyon saptandı.

Oksidatif strese katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de sigara kullanımınıdır ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Sigara dumanı 4700'ün üzerinde oksidan madde ve serbest radikal içermektedir. Sigaranın olumsuz etkilerinden bu maddeler sorumlu tutulmaktadır (91). Köse ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sigara kullanan 21 erkek, maraş otu kullanan 27 erkek ve sigara ve maraş otu kullanımı olmayan 24 erkekte oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Sigara içen grupta, sigara ve maraş otu içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek TOS ve düşük TAS oranları saptanmıştır (92). Ayrıca sigara kullanımı ile PON-1 arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma, sigaranın PON-1 seviyelerini de düşürdüğünü göstermiştir (93).

Alkol tüketimi sonucu da karaciğer ve karaciğer dışı dokularda oksidatif stresin arttığı, lipid peroksidasyonunun ortaya çıktığı bilinmektedir (94). Bizim çalışmamızda, kliniğimizde takipli, rutin kontrole gelen hastalar, DM tedavisinin ilk basamağı olan yaşam biçimi değişikliği kuralını uyguladıkları varsayılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Bu hastaların geçmişte veya çalışmaya alındıkları zamanlarda sigara ya da alkol kullanım öykülerinin olması, çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Çalışmamıza alınan hastalarda; diyabetin kronik komplikasyonlarının bulunmaması, aktif enfeksiyon bulgularının gözlenmemesi, kronik başka bir hastalığın olmaması, ileri yaşta olmama gibi kriterler aranmıştır. Saydığımız tüm bu faktörlerin bulunması halinde oksidatif stres dengesi oksidan yöne doğru kaymakta ve yanlış sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri, araştırılacak parametreler açısından çalışmamızın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

Çalışmamıza alınan 45 OAD kullanan hasta ile 45 insülin tedavisi alan hasta yapılan SF-36 yaşam kalitesi anketinin sonuçları açısından kıyaslandığında, insülin kullanan grupta fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, ağrı alt ölçekleri OAD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bakılan korelasyon analizlerinde ise klinik olarak anlamlı olabilecek şekilde sosyal fonksiyon ortalamaları ile TOS ortalamaları arasında negatif korelasyon saptandı.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi DM'li hastalarda da yaşam kalitesi etkilenmektedir. Diabetik hastalarda psikiyatrik belirti ve hastalıklara sık rastlanmaktadır. Sıklıkla depresyon, madde bağımlılığı, anksiyete ve yeme bozuklukları görülmektedir. Psikiyatrik hastalık görülme sıklığı ile hastaların tedaviye uyum sorunu, bununla birlikte de diabetik komplikasyonlarda artış saptanmaktadır (8).

SF-36 yaşam kalitesi anketi sağlığın sekiz boyutunun ölçümünü sağlayan, 36 maddeden oluşan bir ankettir. Koçyiğit ve arkadaşları tarafından anketin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Kronik hastalıkları olanlarda yaşam kalitesini araştırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (78).

Diabetik hastalarda yaşam kalitesininin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Özdemir ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tip 2 DM tanısı olan 100 hasta ve 100 kontrol grubu yaşam kalitesi açısından karşılaştırılmış ve diabetik grubun yaşam kalitesi skorları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (8). Rubin ve Peyrot yaptıkları çalışmada diabetik hastaların yaşam kalitesi skorlarının genel popülasyondan daha düşük olduğu, fakat diğer kronik hastalıklarla kıyaslandığında diabetik grubun skorlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (71). Gries ve Alberti, diyet kısıtlamalarının, günlük düzenli ilaç kullanımı zorunluluğunun, insülin tedavisinin, diabetin semptomlarının ve uzun dönem komplikasyonlarının diabetik hastaların yaşam kalitesini bozduğunu göstermişlerdir (72).

Çalışma hastalarına yapılan SF-36 yaşam kalitesi anketinin alt ölçeklerini her iki grupta kıyasladığımızda; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve ağrı alanında insülin kullanan grubun daha düşük puanlar aldıkları gözlenmiştir. İnsülin alan grubun DM sürelerinin, OAD grubuna oranla daha uzun olduğu da göz önüne alındığında, hastalık süresince hastaların yaşam kalitelerinin bozulduğu kanısına varılabilmektedir. Ayrıca günde en az tek doz subkutan insülin enjeksiyonu yapan hastaların, OAD kullanan hastalara göre ağrı alanında daha düşük puan ortalamasında olmaları subkutan enjeksiyonun yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Yine çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi anketinin alt ölçeklerinden sosyal fonksiyon ile TOS arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Anketin diğer alt ölçekleri ile oksidatif stres parametreleri arasında klinik olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda daha önceden HT dışında bilinen kronik hastalığı olmayan, OAD ve insülin tedavisi alan diabetik hastaları iki grup halinde karşılaştırdığımızda; insülin tedavisi alan grupta OAD alan gruba göre, oksidatif stres parametrelerinin daha yüksek, yaşam kalitesinin de daha kötü olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların diabetin kronik komplikasyonlarıyla yakından ilişkili olabileceği ve literatür bilgisiyle de uyumlu olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda tedavi şekline göre oksidatif stres durumunun ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar;

- İnsülin alan grubun TOS ortalaması (3.94 [3.67 – 4.7] $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L), OAD alan grubun TOS ortalamasından (3.52 [3.02 – 4] $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:<0,001).
- İnsülin alan grubun OSI ortalamaları (0.29 \pm 0.07), OAD grubunun OSI ortalamasından (0.23 \pm 0.05) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:<0,001).
- OAD alan grubun PON-1 ortalaması (365 [183 – 513] U/L), insülin tedavisi alan grubun PON-1 ortalamasından (192 [123.5 – 385] U/L) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0,007).
- OAD alan grubun fiziksel fonksiyon skorları ortalaması (83 [63 – 91.5]), insülin tedavisi alan grubun ortalamasından (63 [50- 80]) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:<0,001).
- OAD grubunun sosyal fonksiyon skorları ortalaması (70 [50 – 100]), insülin tedavisi alan grubun ortalamasından (50 [30 – 75]) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.003).
- Ağrı kategorisinde ise OAD alan grubun ağrı skorları ortalaması (81 [63 – 100]), insülin alan grubun ortalamasından (63 [49.5 – 81] anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.003).
- Tüm çalışma hastalarının TAS ortalamaları ile AKŞ ve HbA1C arasında negatif korelasyon olduğu saptandı (r:-0.254, p:0.02 ve r:-0.260, p:0.01).
- TOS ortalamaları ile HbA1C ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0.225, p:0.03 ve r: 0.225, p:0.03).
- OSI değerleri ile AKŞ ve HbA1C değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı (r:0.293, p:0.005 ve r:0.342, p:0.001).

- Tüm çalışma hastalarının SF-36 yaşam kalitesi alt ölçeklerinden vitalite ile total kolesterol ve HDL arasında negatif korelasyon ($r:-0.248$, $p:0.02$ ve $r:-0.254$, $p:0.002$), mental sağlık ile HDL arasında negatif korelasyon ($r:-0.25$, $p:0.02$), yaş ortalamaları ile AKŞ arasında negatif korelasyon ($r:-0.234$, $p:0.03$), kilo ortalamaları ile AKŞ arasında negatif korelasyon ($r:-0.228$, $p:0.03$), kilo ortalamaları ile trigliserid arasında pozitif korelasyon ($r:0.225$, $p:0.03$), boy ortalamaları ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı ($r:-0.241$, $p:0.02$).
- Tüm çalışma hastalarında DM süreleri ile AKŞ ve HbA1C arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r:0.328$, $p:0.002$ ve $r:0.294$, $p:0.005$).
- Yine tüm çalışma hastalarının sosyal fonksiyon skorları ile TOS arasında negatif korelasyon ($r:-0.242$, $p:0.02$), yaş ortalaması ile TAS arasında pozitif korelasyon ($r:0.394$, $p<0.001$), yaş ortalaması ile OSI arasında negatif korelasyon ($r:-0.302$, $p:0.004$) saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*. 1988;10(1),9-19.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. 1998;97:1837-47.
3. De Mattia G, Laurenti O, Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: Effect of free radical scavenging in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes Complications*. 2003;17(2 Suppl):30-5.
4. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991;286:152-4.
5. Schmidt H, Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 29. 1988;p:2043–2048.
6. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006;31(2);41–45.
7. Eren İ, Erdi Ö, Özçankaya R. Tip 2 diyabetik hastalarda kan şekeri ve psikiyatrik bozuklukların ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2003;14:184-191.
8. Özdemir İ, Hocaoğlu Ç, Koçak M, Ersöz HÖ. Quality of life and psychiatric symptoms in the patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Psychiatry and Neurological Science*. 2011;24:128-138.
9. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition; 2013.p:11-12.
10. Green A, Sjolie A.K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*. 1996;19:801-806.
11. Satman I, Yilmaz T, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
12. Satman I, Omer B, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(2):169-180.

13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care. 2016;38(Suppl. 1):S8–S16.
14. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus; 2010.
15. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2016.
16. Cecil Textbook of Medicine 21st edition. W.B.Saunders Company. ISBN:0-7216-7995-1;2000p:1263-1283.
17. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet - Vol. 365, Issue 9467; 2005.p:1333–1346.
18. Büyükdevrim S, Yılmaz M, Satman I, Dinççag N, Karsıdag K, Altuntas Y. Diabetolojiye giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu; 1996.
19. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi. 2004;4(1):5-12.
20. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi; 2001.p:315.
21. Yenigün, M. Mikro ve Makroanjiyopatiler: Kardiyovasküler Diabet Edit. Yenigün M. İ.Ü. Basımevi; 1997.p:150-222.
22. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. Annals of Internal Medicine. 2003;139:824.
23. Kaplan NM, Weidmann P. Introduction is hypertension a metabolic disease (editorial) American Heart Journal. 1993;1485-7.
24. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. American Journal of Hypertension. 1989; 2:419-23.
25. Hatemi H. Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri: Diabetes Mellitus (ed. H.Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp fakültesi yayınları; 1988.
26. Bloom, A. and Ireland, J. Diabet atlası; 1982.

27. Erdogan G. Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi; 1997.
28. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*. 2000;30(2):91-96.
29. Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs RD*. 2005;6(1):35-40.
30. Hasanoğlu E, Altan N, et al. The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients. *General Pharmacology*. 1994;25(1):107-110.
31. Özenirler S, Tuncer C, et al. Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *General Pharmacology*. 1994;25(7):1349-51.
32. Engin A, Bozkurt BS, et al. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery*. 2003;27(3):253-5.
33. Yardım-Akaydın S, Sepici A, et al. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research*. 2014;38(6):623-628.
34. Yardım-Akaydın S, Sepici A, et al. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(1):61-64.
35. Pitkanen OM, Martin JM, et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science*. 1992;50(5):335-339.
36. Van Dam PS, Van Asbeck BS, et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabolism Reviews*. 1995;11(3):181-192.
37. Bukan N, Sancak B, et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2003;40(6):447-450.

38. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report*. 2004;9(3):145-152.
39. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*. 1997 Nov;46(11):1733-1740.
40. Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S. Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes*. 1998;47(10):1578-1585.
41. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Feb;53:119-124.
42. Houslay MD. 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry*. 1991;195(1):9-27.
43. Donath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes*. 1999;48(4):738-744.
44. Giugliano I, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19(3):257-267.
45. Rösen P, Du X, Tschöpe D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by α -tocopherol?. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1998;188(1-2):103-111.
46. Du X, Stockklauser-Farber K, Rösen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF κ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radical Biology and Medicine* 27. 1999;(7-8):752-763.
47. Ceriello A. Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine* 14(Supplement.3). 1997;45-49.

48. Davidoff AJ, Rodgers RL. Insulin, thyroid hormone, and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1990;15(6):633-642.
49. Das K, Chainy GBN. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2001;1537(1):1-13.
50. Altan N, Buğdaycı G, et al. The Influence of the Sulfonylurea Glyburide on Nitric Oxide in Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *General Pharmacology*. 1998;31(2):319-321.
51. Dillmann WH. Diabetes and thyroid- hormone induced changes in cardiac function and their molecular basis. *Annual Review of Medicine*. 1989;40, 373-94.
52. Diekman MJ, Romijn JA, et al. Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. 1998;8(12):108-6.
53. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları; 1995.
54. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications; 2001.p22-24.
55. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross C. Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1992;119(6):598-620.
56. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(1):33-44.
57. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*. 1995;49(10):1341-1348.
58. Durrington PN, Mackness P, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:473-480.
59. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*; 1994.p344,1383-1389.

60. Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2004;35(2).
61. Deakin S, James RW. Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I Clinical Science. 2004;107,435-447.
62. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991;286:152-4.
63. Aviram M, Billecke S, et al. Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 1998;18:1617-1624.
64. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2001;627-635.
65. Barry JG, Dirk MW. Tip 2 Diyabet. Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan A (Çeviri Ed.) İstanbul: AND Yayıncılık; 2003.p71-72.
66. Goebel-Fabbri A, Musen G, Sparks RC. Endocrin Disorders: In Levenson LJ (editor). Textbook of Psychosomatic Medicine. First Ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc. 2005;p496-500.
67. Eren İ, Erdi Ö, Özçankaya R. Tip 2 diyabetik hastalarda kan şekeri ve psikiyatrik bozuklukların ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2003;14:184-191.
68. Kawakami N, Takatsuko N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurance of type 2 diabetes among Japanese men. Diabetes Care. 1999;22:1071-1076.
69. Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson JA. Determinants of quality of life in type 2 diabetes population: the inclusion of personality. Qual Life Res. 2010;27:52-57.
70. Luscombe FA. Health-related quality of life measurement in type 2 diabetes. Value Health. 2000;3(Suppl.1):15-28.
71. Rubin RR, Peyrot M. Quality of Life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:205-218.

72. Gries FA, Alberti KGMM. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus statement, *IDF Bull.* 1987;32:169-174.
73. Keinänen-Kiukaanniemi S, Ohinmaa A, et al. Health related quality of life in diabetic patients measured by the Nottingham Health Profile. *Diabet Med.* 1996;13:382-388.
74. Mayou R, Bryant B, Turner R. Quality of life in non-insulin dependent diabetes and a comparison with insulin dependent diabetes. *J Psychosom Res.* 1990;34:1-11.
75. Wredling R, Stalhammar J et al. Wellbeing and treatment satisfaction in adults with diabetes: a Swedish population- based study. *Qual Life Res.* 1995;4:515-522.
76. Cox DR. et al. Quality of life assesement can we keep it simple? *JR. Stat. Soc.* 1992;155; 353-393.
77. Bowling A, Bond M, Jenkinson C, Lamping LD. Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus survey in Britain, the health survey for England and the Oxford health life survey. *J Public Health Med.* 1999; 21:255-270.
78. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form 36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-106.
79. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
80. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
81. Akcılar R, Akcılar A, et al. Effects of ukrain in rats with intestinal ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2015;195:67-73.
82. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983;35:1126-38.

83. Saygili EI, Aksoy SN, et al. Oxidant/Antioxidant Status of Patients with Diabetic Senile Cataract. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 2010;24(1):648-1652.
84. Caner C, Özeç AV, et al. Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Katarakt Hastalarında Humor Akozde ve Serumda Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite, Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidperoksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42-52.
85. Uzar et al. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy. *Neurol Sci.* 2012;33:875–880.
86. Aslan M, Sabuncu T, et al. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2007;17, 734e740
87. Ikeda Y, Suehiro T, et al. Serum Paraoxonase Activity and Its Relationship to Diabetic Complications in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism.* 1998(47);598-602.
88. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Increase in Total Antioxidant Capacity of Plasma Despite High Levels of Oxidative Stress in Uncomplicated Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of International Medical Research.* 2012;40:709–716.
89. Göçmen AY, Özdemir L, Gümüşlü S, Semiz E. Koroner Arter Hastalığı Olan Diyabetik ve Nondiyabetik Hastalarda Paraoksonaz 1 Aktivitesi ve Lipid Peroksidasyonu Belirteç Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2010;5(2):74-80.
90. Öğüt S, Atay E. Yaşlılık ve oksidatif stres. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;19(2):68-74.
91. Marangon K, Herbeth B, et al. Diet, antioxidant status, and smoking habits in french men. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:231-39.
92. Köse E, Moçin Ö.Y, Çelik H, Gencer M. Dumansız tütün ‘maraş otu’ kullanımına bağlı artmış oksidatif stres. *Türk Toraks Dergisi.* 2011;12:94-90.
93. Tarçın Ö. Paraoksonase-1 and Coronary Heart Diseases. *Marmara Medical Journal.* 2011;24(1):59-63.

94. Ishii H, Kurose I, Kato S. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12:S272-282.



8. EKLER

EK 1.

SHORT FORM-36 (SF-36) YAŞAM KALİTESİ ANKET FORMU

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çokdahi	1
Geçen seneden birazdahi	2
Geçen senele aynı	3
Geçen seneden birazdahakötü	4
Geçen seneden çokdahakötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır.

Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamandakesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktarişintamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerinçalışma hızındaki kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sınırlı hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

e. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldumu?	1	2
f. İsteddiğinizden daha az kısımtamamlanması	1	2
g. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibidikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleriderecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çokaz	2
Orta	3
Çok	4
İleriderecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevapverin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zama	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Herzaman	1
Çoğuzaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5