

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KETOASİDOZLU ÇOCUKLARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100 B, OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil KAYA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali ATAŞ

ŞANLIURFA

2013

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KETOASİDOZLU ÇOCUKLARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100 B, OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil KAYA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 22.10.2012 tarih ve 12142 proje numarasıyla desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Ali ATAŞ'a teŐekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde büyük emeiği geçen her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok Őey kazandığım değerli hocalarıma, ayrıca tez alıŐmalarımında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Dost ZEYREK, Yrd. Doç. Dr Mahmut ABUHANDAN ve Prof. Dr. Nurten AKSOY'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki alıŐmalarımında ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum sıkıntılı ve güzel günleri paylaŐtıđım değerli arkadaşlarım ocuk Kliniği asistanlarına, hemŐirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme, değerli eŐim Esra KAYA' ya teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemil KAYA

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	XI
SUMMARY	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diabetes Mellitus	3
2.1.1.Giriş ve sınıflama	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3.Diabetes Mellitusun sınıflandırması	4
2.1.4. Tip 1 Diyabet	6
2.1.4.1. Tanım	6
2.1.4.2. Epidemiyoloji	6
2.1.4.3. Etyopatogenez	9
2.1.4.3.1. Genetik faktörler	9
2.1.4.3.2. Otoimmünite	10
2.1.4.3.3. Çevresel faktörler	10
2.1.4.3.4. Enfeksiyöz ajanlar	11
2.1.4.3.5. Beslenme özellikleri	11
2.1.4.3.6. Mevsimsel faktörler	12
2.1.4.3.7. Toksik ve kimyasal ajanlar	12
2.1.4.3.8. Emosyonel ve fiziksel stresler	12
2.1.4.3.9. Kan grubu uyumsuzluğu	12
2.1.4.4. Tip 1 Diyabet Patofizyoloji	13
2.1.4.5. Tip 1 Diyabette klinik belirti ve bulgular	13

2.1.4.6. Tanı	15
2.1.5. Glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c)	16
2.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitus'un tedavisi	17
2.1.6.1. İnsülin tedavisi	17
2.1.6.2. Diyet tedavisi	18
2.1.6.3. Egzersiz	18
2.1.7. Diyabetli hastanın metabolik kontrolü	18
2.1.8. Tip 1 Diyabet komplikasyonları	19
2.1.9. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	19
2.1.9.1. DKA tanı kriterleri	20
2.1.9.2. DKA derecelendirilmesi	21
2.1.9.3. DKA tedavisi	22
2.1.9.4. Rehidratasyon ve insülin tedavisi	22
2.1.9.5. İnsülin	23
2.1.10. DKA tedavisine bağlı komplikasyonlar	24
2.1.10.1. Hiponatremi	24
2.1.10.2. Hipopotasemi	24
2.1.10.3. Metabolik asidoz	24
2.1.10.4. Akut Respirator Distres Sendromu (ARDS)	24
2.1.10.5. Pnömomediastinum	24
2.1.10.6. Beyin ödemi	25
2.1.11. Tip 1 Diyabetli çocuklarda kognitif fonksiyonlar	26
2.2.S100B proteinleri	27
2.2.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	30
2.2.2. S-100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri	31
2.3.Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	36
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri	37
2.3.1.1. Superoksit Radikali	37
2.3.1.2. Hidrojen Peroksit	38
2.3.1.3. Hidroksil Radikali	38
2.3.1.4. Singlet Oksijen	38
2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	39

2.3.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	40
2.3.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	41
2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	41
2.3.2.4. Total oksidan durum (TOS)	41
2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	42
2.3.3.1. Antioksidan Sistemler	42
2.3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	43
2.3.3.1.1.1. Superoksit Dismutaz (SOD)	43
2.3.3.1.1.2. Katalaz (CAT)	43
2.3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	44
2.3.3.1.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	44
2.3.3.1.1.5. Glutasyon Reduktaz (GR)	45
2.3.3.1.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	45
2.3.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	45
2.3.3.1.2.1. Glutasyon (GSH)	45
2.3.3.1.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)	46
2.3.3.1.2.3. Vitamin E (Tokoferol)	46
2.3.3.1.2.4. Vitamin A (Beta Karoten)	46
2.3.3.1.2.5. Seruloplazmin	46
2.3.3.2. Total Antioksidan Durum (TAS)	47
2.3.4. Oksidatif Stres	47
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	49
3.2. Dışlama kriterleri	49
3.3. Kan örnekleri	50
3.4. S100B Protein Düzeyi Ölçümü	50
3.5. Total Antioksidan Seviye	50
3.6. Total Oksidan Seviye	51
3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	51
3.8. Yapılan İstatistiksel Analizler	51

4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet sınıflandırması	5
Tablo 2. Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre Tip 1 Diyabet gelişme riski	9
Tablo 3. Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri	15
Tablo 4. Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri	16
Tablo 5. Yaşa Göre Hedeflenen HbA1C Değerleri	17
Tablo 6. HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol sınıflandırılması	17
Tablo 7. Tip 1 Diyabet Komplikasyonları	19
Tablo 8. Diyabetik ketosidozunun derecelendirilmesi	21
Tablo 9. Yaşlara göre idame sıvı volümünün hesaplanması	22
Tablo 10. Beyine özgü proteinlerin biyokimyasal özellikleri ve hücre içi fonksiyonları	28
Tablo 11. S100 Protein ailesi ve genel etkileri	34
Tablo 12. Hasta grubunun değerleri ile kontrol grubunun değerleri	52
Tablo 13. Hastaların yatış ayları	53
Tablo 14. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri	54
Tablo 15. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri	55
Tablo 16. Tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Çocukluk çağı tip 1 diyabetin dünyanın değişik bölgelerindeki insidansı	8
Şekil 2. Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı	29
Şekil 3. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler	30
Şekil 4. S100B proteinin ekstraselüller alanda etkileri	32
Şekil 5. S100B'nin ekstraselüller alandaki konsantrasyona bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü	33
Şekil 6. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları	39
Şekil 7. DKA'lu hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların TOS düzeyleri.	56
Şekil 8. DKA'lu hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların TAS düzeyleri	57
Şekil 9. DKA'lu hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların OSİ düzeyleri	58
Şekil 10. DKA'lu hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların S100B düzeyler	59

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADH	Antidiüretik hormon
AH	Alzheimer hastalığı
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CAT	Katalaz
CMV	Cytomegalovirus
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonukleik asit
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
ECLIA	Elektrokemiluminisans
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
EKG	Elektrokardiyografi
EBV	Epstein–Barr virus
EURODIAB ACE	The Epidemiology and Prevention of Diabetes
EF-el	Elengasyon faktör
Fe	Demir
GABA	Gama aminobütirik asetik asit
GPx	GlutatyonPeroksidaz
GR	Glutatyonreduktaz
GST	Glutatyontransferaz
GABA	Gama aminobütirik asetik asit
GPx	GlutatyonPeroksidaz
GAD	Glutamic acid decarboxylase antikoru
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOCl	Hipoklorid
HCO-3	Bikarbonat

HLA	Human leukocyte antigen
ICA	İslet cell antibodies
IAA	Insulin antibodies
İV	İntra venöz
İM	İntra musküler
IUGB	Rahim içi büyüme geriliği
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
İGT	Bozulmuş glukoz intoleransı
IGF-II	İnsülin like growth factor-II
IDDM	İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus
KCAL	Kilo kalori
KG	Kilogram
MDA	Malondialdehyde
M.Ö.	Milattan önce
MSS	Merkezi sinir sistemi
MODY	Maturity onset diabetes of the young
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
mRNA	Messenger ribonükleik asit
NaCl	Sodyum klorür
NaHCO-3	Sodyum Bikarbonat
NK	Doğal katil hücreler
NPH	Neutral protamine Hagedorn
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotid
NF_kB	B hücreleri ile aktive olmuş nükleer faktör kapa hafif zincir
NIH	Nationalinstitutue of health
NMDA	N-metil D aspartik asit
NO	Nitrik oksit
NO ₂	Azot dioksit
O ₂	Singlet oksijen
O ₂ ⁻	Süreoksit radikal
O ₃	Ozon

OH ⁻	Hidroksil radikal
ONOO ⁻	Peroksinitrit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PGE ₂	Prostoglandin E ₂
RAGE	İleri reseptör glikasyon ürünü
RCOO	Organik peroksit radikal
RO	Alfoksil radikal
ROO	Peroksil radikal
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOR	Serbest oksijen radikali
TAS	Total antioksidan status (durum)
TOS	Total oksidan status (durum)
TBARS	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
TAK	Total antioksidan kapasite
UÇADİVET	Ulusal Diyabet Programı Çocuk- Adölesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye

ÖZET

DİYABETİK KETOASİDOZLU ÇOCUKLARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM S100 B VE OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN KAPASİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Cemil KAYA

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç

Diyabetik ketoasidoz tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir durumdur. Çocuklarda DKA tüm hastaneye yatışların % 2'si ile % 8 ini oluşturmaktadır.

Protein S100B ise esas olarak astrositlerce üretilen glikopeptit yapıda nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren kalsiyum bağlayıcı hücre hasar belirtecidir. Düşük (nanomolar) konsantrasyonlarda S100B'ler nöron gelişimini uyarır. Aksine, ekstraselüler protein S100B'nin yüksek (mikromolar) seviyelerinde ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler.

Oksidatif stres basitçe, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak ifade edilir. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda hastalığın gelişme sürecinde ve hastalık sırasında uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilir ve buna bağlı nörotransmitter değişiklikler S100B düzeyini arttırabilmektedir. Bu çalışmada diyabetik ketoasidozlu çocuklarda protein S100B, oksidan ve antioksidan kapasitenin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamıza 49 sağlıklı çocuk ve diyabetik ketoasidoz ile başvuran 49 hasta çocuk alındı. Tetkikler için periferik venöz kan Diyabetik ketoasidoz sırasında ve diyabetik ketoasidoz tablosu düzeldikten sonra alınıp, ayrılan serumda TAS (Total antioksidan status), TOS (Total oksidan status) ve OSİ (oksidatif stres indeksi) Erel yöntemi ile çalışıldı. Kandaki protein S100B düzeyi ELISA kitleri yardımıyla ölçüldü. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Diyabetik ketoasidoz'lu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ ve S100B seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Diyabetik ketoasidoz'lu hastalarda tedavi öncesi değerler, tedavi sonrası değerler ile karşılaştırıldığında TAS, TOS düzeyleri tedavi öncesi grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). S100B ve OSİ seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Ayrıca çalışmamızda S100B ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu.(sırasıyla $r:0,235$, $r:0,244$, $p:0,006$, $p:0,005$). TOS ile HCO₃ arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r:-0,323$, $p:0,037$)

Sonuç

Bu çalışma diyabetik ketoasidozlu hastalarda S100B, TAS, TOS ve OSİ ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda diyabetik ketoasidozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası gruplarda S100B, TOS, TAS ve OSİ değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

oranda yüksek saptadık. Tedavi öncesi hastalarda tedavi sonrası gruba göre TOS ve TAS değerlerini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptadık. Fakat iki grup arasında S100B ve OSİ seviyeleri arasındaki fark anlamsız olarak saptandı.

Diyabetik ketoasidozda gözlenen yüksek glukoza bağlı oksidatif stres artmakta ve bu da S100B düzeyleri artırmaktadır. Bu durum Diyabetik ketoasidoz da glisemik kontrolün önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, S100B proteini, oksidatif durum, TAS, TOS

SUMMARY

EVALUATION OF S-100B,ANTIOXIDANT AND OXIDATIVE CAPACITY BEFORE AND AFTER THE TREATMENT IN CHILDREN WITH DIABETIC KETOACIDOSIS

CEMİL KAYA MD

Medical Speciality Thesis Department of Pediatrics

Introduction and Aim

Diabetic ketoacidosis is a serious condition with high rates of morbidity and mortality in children with type 1 diabetes mellitus. Hospitalization due to diabetic ketoacidosis constitutes about 2 to 8 percent of all cause admissions.

Protein S100B is a calcium binding cell damage marker glycopeptide that is mainly produced by astrocytes, paracrine and autocrin effects on neurons and glia. Low (nanomolar) concentrations of S100B stimulate the development of neurons. On the contrary, high (micromolar) levels extracellular S100B stimulate the expression of proinflammatory cytokines and induces apoptosis.

Oxidative stress might be defined in simple terms as an imbalance between anti-oxidative defence of the body and free radical production responsible for peroxidation of lipid layer of cell walls. In patients with diabetic ketoacidosis, in the process of developing the disease and during illness long-term exposure to high blood glucose concentrations may increase oxidative stress and consequent changes in neurotransmitter by which may increase the level of S100B. In this study we aimed to investigate S100B protein levels oxidant and antioxidant capacity in children with diabetic ketoacidosis.

Method

49 healthy childrens and 49 childrens with diabetic ketoacidosis included into this study. Peripheral venous blood were taken for tests during diabetic ketoacidosis and after recover diabetic ketoacidosis. Measurement of serum S100B was performed by ELISA kits. TAS (Total antioksidan status), TOS (Total oksidan status) and OSI (oxidative stres index) were studied at peripheral venous blood by Erel method. In this study, statistical analyzes were performed using SPSS 18.0 and $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

TAS, TOS, S100B levels were significantly higher in diabetic ketoacidosis patients pre- treatment and after treatment while compared with healthy control groups ($p < 0,05$).

When the pre-treatment values compared with after treatment values in the patients; TAS and TOS levels were significantly higher in the pre-treatment group ($p < 0,05$). There was no significant difference in the levels of S100B and OSI ($p > 0.05$).

In our study there was also a positive correlation between S100B with the TOS and OSI values .(respectively $r:0,235$, $r:0,244$; $p:0,006$, $p:0,005$). There was a negative correlation between TOS and HCO₃ ($r:-0,323$, $p:0,037$).

Conclusions

This is the first study showing the relationship among S100B, TAS, TOS and OSI in patients with diabetic ketoacidosis. In this study we determined statistically significantly higher levels of S100B, TOS, TAS and OSI in patients with diabetic ketoacidosis than those in the control group. We determined significantly higher TAS, TOS levels in pre-treatment

patients than those in after treatment patients. However, differences in S100B and OSI levels between two groups were found to be insignificant.

In diabetic ketoacidosis, oxidative stress is increased depending on high glucose levels, that increases S100B levels. This shows the importance of glycemic control in these patients.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, S100B protein, oxidative status, TAS, TOS.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile giden bir hastalık olup, çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu yüzden hastalığın tanısı, tedavisi, komplikasyonlarının tanımlanması ve buna bağlı önlemlerin alınması gerekir (1).

Tip 1 DM' li çocukların hastaneye yatırılmasının en sık sebebi diyabetik ketoasidoz (DKA)'dur. Sıklıkla altı yaşın altındaki çocuklarda görülür (%64 civarında) ve ağır olarak seyretmektedir. DKA çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca nedenidir (2, 3).

Glisemik kontrol, Tip 1 DM'li çocukların nörokognitif fonksiyonlarında rol almaktadır (4, 5). Diyabetik ketoasidoza giden süreçte çocuklarda sabit glisemik kontrol sağlanmadığından hiperglisemi ve hipoglisemi dönemlerine tekrarlı maruz kalma sık görülür (6). Bu nedenle metabolik bozuklukların gelişmekte olan beyine potansiyel etkileri söz konusu olmaktadır (7). Tip 1 diyabetli çocuklarda nöropsikolojik çalışmalar beyinde olumsuz etkilenme olduğunu belirtmişlerdir (7, 8). Erken yaşta tanı alma, hipogliseminin sık olarak görülmesi ve kötü glisemik kontrol, diyabette görülen nörokognitif bozuklukları olumsuz olarak etkilemektedir (1).

S100 proteini, omurgalılarda bulunan kalsiyum düzenleyici protein ailesinden olup EF-eL (elengasyon faktör) tipi ve multijenik yapıdadır. S100B bir asidik proteindir. Sinirsel gelişim, farklılaşma ve nöron onarımında önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (9-11). İskemi ve beyin travması astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir (12). S100B proteini, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artar (13, 14). S100B proteinin seviyesi BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için önemli bir göstergedir (15). Birçok çalışmada S100B proteini beyin hasarlarında kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyolojik belirleyici olarak belirtilmektedir (16-18). Yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetli ve diyabetik ketoasidozlu çocuklarda glial ve nöronal hasarın belirteci olan S100B'nin arttığı belirtilmiştir (19-21).

Mitokondriler oksijen radikallerinin başlıca üretim yeridir. Mitokondriler karbonhidrat, lipit ve proteinler gibi hücrel makromoleküllerin oksidasyonu ile organ disfonksiyonuna neden olabilirler. Oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı üretimden veya antioksidan savunma sistemlerinin yetmezliğinden kaynaklanabilir. Total antioksidan kapasite (TAK) organizmada mevcut antioksidanların bütünü hakkında bilgi vermektedir (22). Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, graves, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar (23).

Yapılan çalışmalarda diyabetli ve DKA'lı çocuklarda hiperglisemiye bağlı serbest radikallerin ve buna bağlı oksidatif stresin arttığı saptanmıştır (24-27). Aynı zamanda diyabetli ve DKA'lı çocuklarda antioksidan kapasitenin değiştiğine dair yayınlar vardır (26, 28-32).

Çalışmamızda diyabetik ketoasidoz tanısı alan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası S100B protein, total oksidatif stres ve total antioksidan sistem düzeyleri kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

2.1.1 GİRİŞ VE SINIFLAMA

Diabetes mellitus, başlıca bulgusu hiperglisemi olan kronik metabolik sendromdur (1). Amerikan Diyabet Birliğinin son etyolojik sınıflamasına göre diyabet, tip 1 (beta hücre yıkımına bağlı insülin yetersizliği ile karakterize), tip 2 (insülin direnci ve buna eşlik eden değişik düzeylerde insülin yetersizliği ile karakterize), diğer diyabet türleri ve gestasyonel diyabet olarak 4 ana gruba ayrılır (33). Toplumda görülen diyabet vakalarının çoğunu tip 1 ve tip 2 diyabet vakaları oluşturur. Çocukluk çağında ise tip 1 diyabet hala en sık görülen diyabet türüdür (34). Tip 1 diyabetin genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyici faktörlerle başlayan kronik otoimmün bir hastalık olduğu bilinmesine rağmen patogenezi hala tam olarak netleştirilememiştir (35). Tip 1 diyabet açısından günümüzdeki sorunlar, hastalığın sıklığındaki artışın nedenleri, prediyabet süresinin özellikleri, yakınlarında hastalığın tahmin edilmesi, önlenmesi ve kalıcı tedavi perspektifleri olarak belirtilebilir. Son 20-30 yılda özellikle diyabetle ilgili genlerin tanımlanması ve hastalığa eşlik eden otoantikörlerin belirlenmesi konusunda çok önemli mesafeler kat edilmiştir.

2.1.2 Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Yunanca diabetes 'sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Yunanca mellitus ise 'bal' anlamına gelmektedir (36). DM' un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır. M.Ö 150 yıllarında, Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak tanımlamıştır (37).Türk İslam âlimi İbn- i Sina' da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tanımlamıştır. Anatomist Thomas Willis, 1674 yılında, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu tespit etmiştir. İngiliz Matthew Dobsoy, 1776 yılında

idrarla şeker atıldığını göstermiştir. 1777’ de Pool ve 1778’ de Cawley, kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve bu şekerin glukoz olduğunu ispat etmiştir. Prague’den Lerch diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez belirtmiştir.

Minkowski, 1889 yılında hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda diabetes mellitus geliştiğini göstermiştir. Best ve Banting, 1922 yılında pankreas ekstresi insülini izole etmişler ve hastalığın tedavisinde önemli bir çığır açmışlardır. 1946–1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuştur. Nova ve Leo firmaları, 1973 yılında antikor oluşturmayan, ileri derecede saf insülini geliştirmişlerdir. Bu insülinler günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (38).

2.1.3 DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI

2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) diabetes mellitusta tanı ve sınıflama kriterini düzenlemiştir. Diabetes Mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içermektedir. Bunlar; Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabetes mellitus ve prediyabetir.

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi, IFG (bozulmuş açlık glikozu) ve IGT (bozulmuş glikoz toleransı) ile karakterize iken, şimdi prediyabet olarak isimlendirilmektedir. Bunun sebebi epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeyde karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliği ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir.

Prediyabet olarak sınıflandırılan grupta; açlık plazma glikozu 100–125 mg/dl ve oral glikoz tolerans testinin 2. saat ölçümü 140–199 mg/dl olan hastalar yer almaktadır. Bu grubun önemi, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk olmasıdır (38).

Tablo 1.ADA (Amerikan Diyabet Birliği)'nin Diyabet Sınıflandırması

- I. Tip 1 Diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)
 - İmmün mekanizma aracılıklı
 - İdyopatik
 - II. Tip 2 Diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)
 - III. Diğer Spesifik Tipler
 - A- MODY sendromları
 - Kromozom 12, HNF-1 α (MODY-3)
 - Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2)
 - Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1)
 - Kromozom 13, insülin promotör faktör(IPF)-1 (MODY 4)
 - Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5)
 - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)
 - B- Mitokondrial DNA Mutasyonları
 - Wolfram sendromunun bir formu
 - Pearson sendromu
 - Kearns-Sayre
 - Diabetes Mellitus, Sağırılık
 - C-Wolfram Sendromu-DİDMOAD (Diabetes insipidus, Diabetes Mellitus, optik atrofi,sağırılık)
 - Kromozom 4q22-24-Wolfram lokus-2
 - Mitokondrial Wolfram
 - D-Tiamine cevaplı DM
 - IV. İlaç ve Kimyasal
 - A. Siklosporin- antirejeksiyon
 - B. Glukokortikoidler
 - C. L-asparajinaz
 - D. β -adrenerjik blokerler
 - E. Vacor- rodenticide
 - F. Fenitoin
 - G. α -interferon
 - H. Diazoksid
 - İ. Nikotinik asit
 - J. Diğerleri
 - V. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
 - A. Kistik fibrozis ilişkili Diyabet
 - B. Travma- pankreatektomi
 - C. Pankreatitis- radyasyon
 - D. Diğerleri
 - VI. İnfeksiyonlar
 - A. Konjenital Rubella
 - B. Sitomegalovirus
 - C. Hemolitik-Üremik Sendrom
 - VII. Tip-2 Diyabetin Varyantları
 - A. İnsülin etkisinin genetik defektleri
 1. Rabson-Mendelhall sendromu
 2. Lipoatrofik Diyabet sendromları
 3. Tip A insülin direnci-akantozis
 - B. İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri
 1. Endokrin tümörler
 - Feokromasitoma
 - Cushing
 - Diğerleri
 2. Anti-insülin reseptör antikorları
 - VIII. Genetik sendromlar (İnsülin direnci/yetersizliği ve Diyabet ile ilişkili)
 - A. Prader-Willi sendromu-15. Kromozom
 - B. Down Sendromu-21. Kromozom
 - C. Turner sendromu
 - D. Klinifelter sendromu
 - E. Diğerleri
 - Bardet-Biedel
 - Alström
 - Werner
 - IX. Gestasyonel Diyabet
 - X. Neonatal Diyabet
-

2.1.4. TİP 1 DİYABET

2.1.4.1. Tanım

Çocukluk ve adölesan dönemin en sık görülen endokrin metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus; etyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılık gösteren hastalıklar grubudur. Tip 1 diyabet gelişiminde β hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine kadar değişik patolojik süreçler söz konusu olup, mevcut olan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar, hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı gelişmektedir. Tip 1 diyabetin klasik semptomları aşırı susama, idrar miktarında artış ve kilo kaybıdır. Çocuklarda ve gençlerde görülen diyabetin büyük bölümünü Tip 1 Diabetes Mellitus oluşturur (39, 40).

2.1.4.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet, tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte esas olarak çocukluk çağının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında çok az görülür. Başlangıç yaşı değişmekle birlikte iki yaş grubunda, insidansta pik artış görülür; (5-7 yaş grubu ve pubertal dönem). Buna rağmen, belirtilen iki yaş grubu arasında da giderek artan sayıda hasta görülmektedir. İlk pikten okula başlamaya bağlı olarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalma sorumlu olabileceği düşünülmekte; ikinci pikte ise gonadal steroidler ve pubertede artan büyüme hormonu sekresyonunun neden olabileceği düşünülmektedir. Bu olası neden-sonuç ilişkisi kanıtlanmayı beklemektedir (41).

Tip 1 DM'un ortaya çıkışındaki mevsimsel değişkenlik de uzun yıllardan beri bilinmektedir. Tip 1 diyabetin görülme sıklığı sonbahar ve kış aylarında artmaktadır. Cotellessa ve ark. (42)'nin 0-14 yaş arası tip 1 diyabetli çocuklarda, hastalığın mevsimlere göre görülme sıklığını inceledikleri çalışmada; hastalık tanısının konulduğu mevsimler; % 34,2 kış, % 18,7 ilkbahar, % 24,2 yaz ve % 22,8 sonbahar olarak belirtilmiştir. Bu mevsimsel ilişki hemen tüm yaş gruplarında fark edilmekle beraber, küçük yaş gruplarında her mevsimde tip 1 DM görülebilmektedir. Kış aylarında sık geçirilen viral enfeksiyonların, tetik çekici mekanizmada direkt ve indirekt olarak rol oynayarak buna zemin hazırladığı düşünülmektedir (23, 43-45). Tip 1 diyabet insidansı değişik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Tip 1

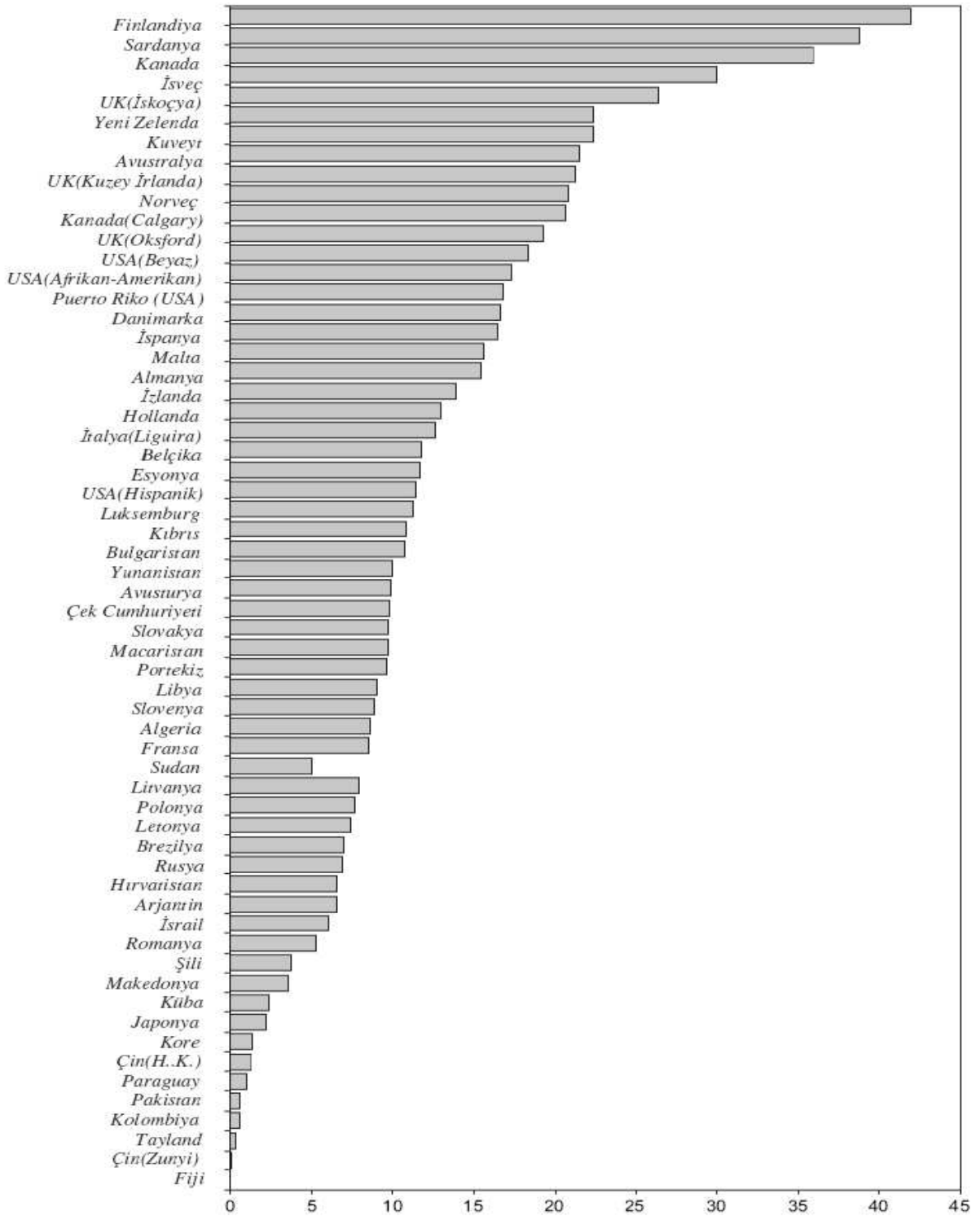
diyabetin yaşa göre düzenlenmiş genel insidansı, yaklaşık analiz edilen 100 popülasyon arasında 400 kattan daha fazla varyasyon olduğunu göstermektedir (46).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre Tip 1 DM Asya, Okyanusya, Güney Amerika, Japonya'da düşük; Avrupa' da en yüksek insidansa sahiptir. Finlandiya en yüksek insidans (34.9/100.000 hasta/yıl); Pakistan, Kore ve Meksika'da (0,6-1/100.000) en düşük insidans belirtilmiştir (47, 48).

Beyaz ırk insidansı, siyah ırka göre yüksektir. Çeşitli coğrafyalarda değişmekle birlikte beyaz ırk insidansı ortalama 3.7-20/100.000 hasta/yıl olarak bildirilmektedir (47, 48). Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve Asya ırklarında (İsrail'de 5,9/100.000, Rusya'da 4,5/100.000, Japonya'da 1,3-2,1/100.000) daha seyrektiler.

Tip 1 diyabet tanısı tüm dünyada, her yıl 50.000 yeni vakaya konulmaktadır (49). Türkiyede 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışma olan (Ulusal Diyabet Programı Çocuk- Adölesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye) UÇADİVET-1 sonuçlarına göre 0-15 yaş arası Tip 1 diyabet insidansı 2.52/100.000/yıl olarak saptanmıştır (50). Son yıllarda 15 yaş altı Tip 1 DM görülme sıklığı yılda ortalama % 2-5 arttığı belirtilmiştir. Ankara'da yapılan bir çalışmada 5 yaş altındakilerde diyabet oranının 10 yılda % 9,4'ten % 14,6'ya yükseldiği tespit edilmiştir (51). EURODIAB ACE (The Epidemiology and Prevention of Diabetes:) çalışma grubunun verilerine göre 0-14 yaş arası çocuklarda yıllık insidans artışı % 3,4 olarak belirtilmiştir. 0-4 yaş arası çocuklarda yıllık insidans artışı da % 6,3 olarak bildirilmiştir (52). Kız ve erkek çocuklar arasında belirgin bir fark belirtilmemiştir.

ABD'de okul çağı çocukları arasında prevalans yaklaşık 1,9/1,000 olarak belirtilmiştir. Yıllık insidans ABD'de çocuk popülasyonunda yaklaşık 14,9 yeni vaka/100,000'dir. Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik tespit edilmemiştir (53).



Şekil 1. Çocukluk çağı Tip 1 Diyabetin dünyanın değişik bölgelerindeki yıllık insidansı (54)
(İnsidans, yıllık her 100.000 çocuk popülasyonundaki hasta sayısı)

2.1.4.3. Etyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen, otoimmün hastalık olan tip 1 diyabette, pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir beta hücre harabiyeti ve total insülin yetersizliği mevcuttur (55). Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler: genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta incelenir (23).

2.1.4.3.1. Genetik Faktörler

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski yaklaşık % 0,4 gibi düşük oranda olmasına karşılık, ailede diyabet varlığında diğer bireylerde diyabet riskinde artış olmaktadır. Bir bireyde diyabet gelişme riski, diyabetik hasta ile akrabalık ilişkisinin derecesine göre belirgin farklılık gösterir (Tablo 2) (43, 56). Birinci derece akrabada tip 1 diyabet bulunması durumunda, tip 1 diyabetli olma riski 1:300'den 1:20'ye yükselmektedir. Eğer 9 yaşından önce tanı konulmuşsa kardeşler arasındaki risk iki-üç kat artmaktadır. Ayrıca, araştırmalarda Tip 1 DM için hayat boyu riskin, monozigot ikizlerde % 70, dizigot ikizlerde ise % 10-15 olduğu gösterilmiştir (57). Babada Tip 1 DM olması durumunda risk, annede olanlara kıyasla 2-3 kat yüksektir. Olasılıkla transplasental veya maternal faktörler riski azaltmaktadırlar.

Tablo 2: Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre tip 1 diyabet gelişme riski (43, 56)

<u>Diyabetik hasta ile yakınlık derecesi</u>	<u>Risk (%)</u>
Normal bireyde diyabet riski	0,4
Diyabetli hastanın diyabetli olmayan yakını	
Anne ve baba ise	3
Çocuğu ise	6
Baba diyabetli	8
Anne diyabetli	3
Kardeş ise	5
Aynı yumurta ikizi	33
HLA- benzer kardeş	5

Hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki “major histokompatibilite kompleksinin” (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile ilişkilidir.

Diyabet gelişmesinde HLA klas-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin, diyabette rolü önemlidir. HLA-DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4'ün tek başına bulunması, tip 1 diyabet gelişme riskini 2-3 kat, bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, riski 7-10 kat arttırmaktadır.

HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır klinik seyir gösterir (39, 58, 59). HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asitin homozigot yokluğu (non Asp/non Asp), tip 1 diyabet gelişimi için, rölatif riski yaklaşık 100 kat arttırmaktadır. Heterozigot yokluğu ise (non Asp/Asp), homozigotlara göre daha az olmakla birlikte diyabet gelişme riskini artırır.

Diabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli lokuslar: DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir (59, 60).

2.1.4.3.2. Otoimmünite

Tip 1 diyabetin otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Bununla birlikte idiyopatik vakalar da mevcuttur. (41, 61). Diyabetli hastaların ikizlerinin veya birinci derece yakınlarının uzun dönem izleniminden elde edilen veriler, diyabete ait klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce, hümmoral yada hüccresel aktiviteye ait bulguların olduğunu, dolayısıyla beta hücre hasarına giden sürecin, yıllar önce başladığını göstermektedir (62). Beta hücrelerine yönelik otoimmün saldırının başlaması, beta hücrelerinin kendi antijenleri, antijen tanıma süresi veya T ve B hücreleri arasındaki etkileşimle ilişkilidir.

Oluşan hücre hasarına bağlı, adacık hücreleri insülin salgılayamaz, mutlak insülin eksikliği gelişir, C-peptid oranları çok düşer. Sağlam β hücre oranının % 20'ye düşmesi ile klinik dönem başlar. Ekzojen insülin ihtiyacı doğar. Tip 1 diyabet; tiroidit, çölyak hastalığı, multipl skleroz ve addison gibi otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir (63).

2.1.4.3.3. Çevresel Faktörler

Genetik olarak tip 1 diyabete yatkın pek çok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, beslenme alışkanlıkları ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres, enfeksiyöz nedenler gibi çevresel faktörlerin

etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak insülin eksikliği ile giden tip 1 diyabet gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin diyabet gelişiminde önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (64-66).

2.1.4.3.4. Enfeksiyöz Ajanlar

Tip 1 Diyabet etyolojisinde enfeksiyöz ajanların iki mekanizma ile rol oynadığı ifade edilmektedir. Bunlardan birincisi; virüslerin, direkt olarak sitotoksik etkileri ile hücre harabiyetine neden olması ve mutlak insülin eksikliğini ortaya çıkarmasıdır. Diğerisi ise ajanların, uzun yıllar içerisinde otoimmüniteyi tetikleyip, otoimmün saldırıyı başlatmak suretiyle yaptığı hasardır. Enfeksiyöz ajanlar içinde rubella, suçiçeği, koksaki, kabakulak, EBV ve CMV gibi virüsler önemli oranda rol oynamaktadır (67).

Difteri, boğmaca, tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılmasının Tip 1 DM insidansını artırdığı da belirtilmiştir (2, 68). Kabakulak virüsü, aşı sonrası ya da enfeksiyon sırasında pankreasta β hücre hasarına neden olabilecek antikorlar oluşturabilmektedir. Koksaki B3 ve B4 virüsleri insanlar da diyabetojeniktir. CMV enfeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsielerde insülitis belirtilmiştir (55, 56, 69, 70). Su çiçeği enfeksiyonları sonrasında ABD’de epidemiler rapor edilmiştir. Rotavirus enfeksiyonlarının da adacık hücre antikorlarının gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler henüz netleşmemiştir (68, 71-73).

2.1.4.3.5. Beslenme Özellikleri

İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde, adezyon molekülleri daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak tip 1 diyabet gelişme riskinin artabileceği ifade edilmektedir (74, 75). Gerstein (76). tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda, inek sütünün yenidoğana 3–4 aydan önce verilmesinin diyabet gelişim riskini 1,5 kat artırdığı belirtilmiştir. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğu belirtilmiştir.

Tip 1 DM gelişiminin immünmodulator etkisi olan vitamin D düzeyi ile de ilişkilendirilmiştir (77-79). Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin diyabet riskini azaltacağı ifade edilmiştir (77, 80). Diyetle C ve E vitaminleri gibi, antioksidan

maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmekte ve diyabet gelişimine zemin oluşturmaktadır. Bunun yanısıra eser elementlerin eksikliği, hem glukoz toleransında bozulmaya, hem de diyabet komplikasyonlarının gelişmesine neden olabilmektedir (56, 81, 82).

Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin Tip 1 DM ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Eser elementlerin eksikliği ise glukoz toleransında bozulmaya ve diyabet komplikasyonlarının gelişmesine neden olmaktadır (81).

2.1.4.3.6. Mevsimsel Faktörler

IDDM insidansında mevsimsel ve uzun dönem siklik değişiklikler gözlenmektedir. Kuzey ve güney yarımkürede, sonbahar ve kış aylarında yeni tanı alan vakaların sıklığında artış olmaktadır.

2.1.4.3.7. Toksik ve Kimyasal Ajanlar

Aloksan, pentamidin, streptozotocin, fare zehiri (vacor), klorozotosin, siproheptadin, siklosporin gibi kimyasal ajanların DNA parçalanması ve oksidatif hasara yol açarak β hücrelerinde hasar oluşturup diyabet gelişimine sebep olabilmektedir (83).

2.1.4.3.8. Emosyonel ve Fiziksel Stresler

Yaşanan stres, immünolojik sistemde değişikliğe yol açarak steroid salgılanmasını ve insülin ihtiyacını artırarak diyabeti belirginleştirebilmektedir (23, 44, 47).

2.1.4.3.9. Kan grubu uyumsuzluğu

Son yıllarda, anne-çocuk kan grubu uyumsuzluğunun, özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda, tip 1 diyabet gelişme riskini artırdığına dikkat çekilmektedir (84-86).

2.1.4.4. Patofizyoloji

Tip 1 diyabette oluşan metabolik değişiklikler, temelde insülin eksik olmasına veya insülin yokluğuna bağlıdır. İnsülin karşıtı hormonların aktivasyonlarının artması; metabolik değişikliklerin ortaya çıkması ve ağırlaşmasına neden olur. Renal eşik aşıldığında (180 mg/dL; 10 mmol/L) hiperglisemi sonucu osmotik diürez (glikozüri) gelişir.

İnsülin karşıtı hormonların plazma düzeylerinin artmasının ardından hipergliseminin hakim olduğu metabolik bozulmalar; hiperozmolarite, osmotik diürece yol açar. Sıvı kaybı ile birlikte elektrolit imbalansı ve asidoz gelişir. Gelişen hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glukoz ve elektrolit ekskresyonunun azalmasına neden olur bu da, organizmanın glukoz yükünün artmasına sebep olarak, hiperozmolarite ve hücrel dehidratasyonun artmasına yol açar. Başta hiperozmolarite olmak üzere hücrel dehidratasyon ve asidozdan santral sinir sistemi etkilenir. Bilinç değişiklikleri ve koma gelişebilir (87, 88).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, lipoliz hızlanır, dolaşımdaki total lipit, kolesterol, serbest yağ asitleri artar. Dolaşımdaki yağ asitleri; glukagon/insulin oranının artmasıyla başlatılan metabolik olaylarla karaciğerde mitekondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasını sağlar. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit) üretiminin artması, periferik kullanımının azalması ve hipovolemi sonucunda böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalmasıyla, keton artışı görülür.

Diabetik ketoasidozda, sistemik asidoza katkısı olan diğer faktör laktik asidin fazla sentezlenmesidir. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenasyonunu bozmaktadır, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Asidoz, dolaşım bozukluğuna yol açar ve miyokarda zarar verir (23, 56, 84, 85).

2.1.4.5. Tip 1 Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular

Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilir (64). Çocukluk çağında tip 1 diyabet ya hızlı gelişen diyabetik ketoasidoz

bulguları ile ya da poliüri, polidipsi, polifaji (“üç P belirtisi”) , kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi klasik bulgular ile kendini gösterebilir (2, 64, 89).

Serum glukozunun renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkar (64, 89). Diyabet gelişmiş hastalarda, kalori kaynağı olan glukozun büyük bir çoğunluğunun idrar yolu ile kaybı sırasında oluşan osmotik diürez ve dehidratasyon ve artan lipolize bağlı olarak, subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır (64, 89). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, solunum düzensizliği (kussmaul solunum), ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (2, 64, 89).

Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün tahribi daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvururlar. Adölesan yaş grubunda ise; otoimmün tahribinin daha yavaş seyirli olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (73).

Tuvalet alışkanlığı kazanmış olgularda enürezis nokturna poliürinin ilk bulgusu olabilmektedir (2, 89, 90). Yeni tanı Tip 1 DM hastaların %15–40’ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurup tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (2, 64, 89). Diyabetik ketoasidoza bağlı mortalitenin % 0,5 olduğu ve ölümlerin %90’ nın beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (64).

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progressif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hâkim olduğu total diyabet evresi başlamaktadır. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (64). Laboratuvar bulgusu olarak glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositoz sıklıkla görülür. Nonspesifik serum amilazı yükselirken, lipazda genelde değişiklik olmaz (23, 84, 91).

2.1.4.6. Tanı

Tip 1 diyabetin tanısı, klasik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konulur. Hiperglisemi ile birlikte glukozüri ve ketonüri sıklıkla görülmektedir. Kan glukoz düzeyi 200 mgr/dl'nin üzerinde seyrederek. Erişkinlerde diyabet tanısı için sıklıkla oral glukoz tolerans testi yapılırken çocuklarda nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. OGTT, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normalin üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olmaktadır.

Bozulmuş açlık glisemisi bazal durumda karbonhidrat metabolizmasında bozukluğun ölçülmesidir. Glukoz tolerans bozukluğu ise standardize glukoz yüklemesi sonrası karbonhidrat intoleransının gösterilmesidir.

Bozulmuş açlık glisemisi ve/ veya glukoz tolerans bozukluğu olan hastalar prediyabet olarak değerlendirilir. Bu hastalarda diyabet gelişim riski yüksektir. Bunların arasında yılda %1,5 ila %7,3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır (41, 92). Diyabet, bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3 .Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (54)

• Diyabet semptomlarına ek olarak rastgele bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl)* olması.

Veya

• Açlık plazma glukozu $\geq 7,0$ mmol/L (126mg/dl)**.(Açlık, son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır.)

Veya

• Oral glukoz tolerans testinde yüklemeden 2 saat sonra glukoz konsantrasyonunun $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl)* olması.(Bu test WHO tarafından tanımlanan kriterler göre yapılmalıdır. Suda erimiş olan, 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1,75g/kg kuru glukoz içerikli glukoz yüklemesi yapılmalıdır.)

* Karşılık değer venöz tam kan için ≥ 10 mmol/L, kapiller tam kan için $\geq 11,1$ mmol/L'dir.

** Karşılık değer hem venöz hemde kapiller tam kan için $\geq 6,3$ mmol/L'dir.

Tablo 4. Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri (54)

- Açlık plazma glukozu düzeyine göre kavramlar
 - Açlık plazma glukozu <5,6 mmol/L (100 mg/dl) = normal açlık glukozu
 - Açlık plazma glukozu 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) = bozulmuş açlık glisemisi
 - Açlık plazma glukozu \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dl) = Diyabet tanısı (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)
 - OGTT yapıldığında kategorilere karşılık gelen kavramlar
 - Yüklemeden 2 saat sonra glukoz <7,8 mmol/L (140 mg/dl) = normal glukoz toleransı
 - Yüklemeden 2 saat sonra glukoz 7,8-11,1 mmol/L (140-199 mg/dl) = glukoz tolerans bozukluğu
 - Yüklemeden 2 saat sonra glukoz >11,1 mmol/L (200 mg/dl)
-

Diabetes Mellitus, yaygın bir hastalık olmasına rağmen rutin taramanın sadece risk altındaki kişilere yapılması önerilir. Tip 1 diyabetli hastalarda, henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden, beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması [adacık antikoru (Islet Cell Antibodies; ICA), islet antijen antikoru (IA-2), İnsülin otoantikoru (İnsülin Antibodies; IAA), Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru (GAD)] ile prelinik dönemde tanı koyulabilir (91).

2.1.5. Glukozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Tanı kriterleri içerisinde yer almayan ancak plazma glikozunun kontrolünü yansıtan glikozile hemoglobin (HbA1c), kan şekere karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerekmez. Hem açlık hem de tokluk glukozunu, üç aylık süredeki kan glukoz kontrolünü yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. Fakat HbA1c diyabet tanısı koymak için yeterli değildir. HbA1c'nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir. Çünkü HbA1c'deki % 1' lik yükselme ortalama kan şekeri düzeyinde %25–35 mg/dl' ye karşılık gelir (93, 94). HbA1c ölçümlerinde normal değer, %4–6 arasındaki değerdir. ADA, çocuklarda ve adölesanlarda diyabetin takibinde normal değerleri yaş dönemlerine göre ayırmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa Göre Hedeflenen HbA1C Değerleri (95)

Yaş	HbA1c (%)
<6	≤ 8,5
6–12	≤8,0
13–18	<7,5

Tablo 6. HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol sınıflandırılması (50)

Metabolik kontrol sınıflandırılması	HbA1c değerleri
İyi metabolik kontrol (optimal)	% 6,5-%7,5
Orta metabolik kontrol (suboptimal)	%7,5-%9,0
Kötü metabolik kontrol (non-optimal)	%9,0

2.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tedavisi

Tip 1 DM tedavisi; uzman hekim, diyet uzmanı, diyabet hemşiresi ve psikoloğun katıldığı bir ekip tarafından yönetilmelidir. Diyabet ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda telefonla ulaşılabilmelidir. Diyabetli çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalığın tedavisinin ilk basamağı hasta ve ailenin sürekli eğitimidir (50, 96, 97).

Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati vs.) en aza indirmek, normal büyüme ve gelişmesini sağlamak, böylece hastanın sağlıklı bir hayat sürerek yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (97).

2.1.4.6.1. İnsülin Tedavisi

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan, polipeptid yapıda bir hormondur. En önemli fonksiyonu glukozun hücre içine girişini sağlayarak kan glukoz düzeyini düşürmektir (98, 99). İnsülin tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Tip 1 DM'lu hastalar yaşamlarını devam ettirebilmeleri için eksojen insülin

tedavisine devamlı olarak ihtiyaç duymaktadır. İnsülinin diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanması ile diyabet, ölümcül hastalıklar grubundan çıkarak, kronik seyirli hastalıklar arasında yer almıştır (100, 101).

2.1.4.6.2. Diyet Tedavisi

Diyabette diyet ile, çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile en uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükselmesi amaçlanmaktadır (102, 103). Diyabetli hastalarda kan şekerlerinin hedef aralıkta seyretmesi açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilir (89, 90).

2.1.4.6.3. Egzersiz

Tip 1 DM' lu çocuklarda egzersiz; HbA1c'yi %1 oranında düşürerek, glisemik kontrolü sağladığı gibi, aşırı kilo alımından koruduğu, plazma kolesterolünde %10–15 oranında düşme ve HDL kolesterolünde artış sağlayarak, geç kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önleyici bir faktör olarak rol oynamaktadır. Çok ciddi bir komplikasyon olmadıkça çocuğun egzersiz yapması engellenmemelidir (92, 104, 105).

2.1.7. Diyabetli Hastanın Metabolik Kontrolü

DM'lu hastanın metabolik kontrolünün sağlanmasında bireysel izlem önemlidir. Bireysel izlem; diyabetli bireyin glisemi, glukozüri, kanda/ idrarda keton ölçümleri yaparak diyabet bakımının sorumluluğunu almasıdır. Hastanın kendisi tarafından sık aralarla ve doğru bir şekilde yapılan ölçümler, glisemik kontrolün değerlendirilmesi için en iyi yoldur (106, 107). DM bireyin bireysel izlemde kullanacağı yöntemler; Kan glukozu ölçümü, Glukozüri ölçümü, Keton ölçümü, Glukozillenmiş Hemoglobin ölçümüdür (HbA1c).

2.1.8. Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları

Çocukluk çağında görülen komplikasyonlar, iyi bir izlem ile önlenemeyen metabolik bozukluklardan oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar, tanıdan yaklaşık 10-20 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Kronik komplikasyonlar; anjiyopati esasına dayanır. Diyabet seyrinde gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut, ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir. (Tablo 7)

Tablo 7. Tip 1 Diyabet Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik Ketoasidoz	Lipodistrofi	1.Mikrovasküler Komp.
Beyin Ödemi	Büyüme Geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	2. Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Kardiyopati, SSS nöropatisi

2.1.9. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, Tip 1 DM’li çocukların hastaneye yatırılmasının en sık sebebidir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sık (%64) ve ağır seyretmektedir. Çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca nedenidir (2, 3). DKA mortalitesinde son yıllarda ciddi bir azalma olmaktadır, Erken tanı, DKA tedavisinin büyük ölçüde standardize edilmesi, özellikle insülin infüzyonunun standart tedavi haline dönüşmesi, yakın izlem ve yoğun bakım olanaklarının giderek yaygınlaşması bunun nedenleri arasında sayılabilir. Zamanında ve doğru tedavi hayat kurtarıcıdır. Yakın zamanda yayımlanan araştırmalara göre DKA’ya bağlı mortalite %0.21–0.25 arasında raporlanmaktadır (108). Bu oran, DKA tablosundaki hastaların sağlık kurumlarına geç başvurduğu ve/veya tedavi imkanlarının yetersiz olduğu ülke ve bölgelerde artış göstermektedir (109). Örneğin Hindistan’da DKA ile başvuran çocukların %13,2’sinin kaybedildiği belirtilmektedir (110).

Çocukluk çağında tip 1 diyabet vakalarının DKA tablosu ile başvuru sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15-67 arasındadır. Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde DKA vakalarının üçte ikisini yeni tanı vakalar oluşturmaktadır (110, 111). DKA, dört yaşından küçük çocuklarda, ailesinde tip 1 diyabet olmayanlarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülür (112, 113). Eski tanı diyabetlilerde DKA sıklığı yılda hasta başına %1–10 arasında değişmekte, kötü metabolik kontrollü hastalarda, peripubertal ve adolesan döneminde, ruhsal bozuklukları olan diyabetlilerde, aile içi huzursuzluğu olanlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında ve sağlık güvencesi olmayanlarda DKA tekrarlama riski artmaktadır (112). EURODIAB çalışmasında 3250 Tip 1 DM' li hastada bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığı %8,6 olarak belirtilmiştir. Buna karşın DKA'lu vakalarda ölüm oranı %1–2' ler civarında rapor edilmektedir (2, 92, 114).

Tip 1 DM hastalarının %5–14'ü DKA ile başvurarak yeni tanı alır. Yapılan bir çalışmada DKA nedeni ile hastaneye başvurma insidansı 21,4/100000 olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark bulunmasa da bu çalışmada özellikle adolesan kızlarda DKA sıklığı belirgin olarak fazla bulunmuştur (115). Şimşek ve arkadaşlarının (116) yaptığı diğer bir çalışmada tip 1 DM' li çocukların %32' sinin tanı anında DKA tablosunda oldukları tespit edilmiştir. Diyabetik ketoasidoz tanısı klasik belirti, bulgu ve biyokimyasal kriterlerin varlığı ile konulmaktadır.

2.1.9.1. Diyabetik ketosidozunun tanı kriterleri: (112).

- Plazma glukozu >250 mg/dl
- pH <7,3
- Serum bikarbonatı <15 mEq/L
- İdrar ketonu ≥3+
- Serum ketonu 1/2 dilüsyonda pozitif
- Serum osmolalitesi değişken

2.1.9.2. Diyabetik ketosidozunun derecelendirilmesi (112).(Tablo 8)

Diyabetik ketosidozunun derecelendirilmesi		
Hafif	pH < 7,30	Bikarbonat konsantrasyonu <15 mmol/l
Orta	pH < 7,2	Bikarbonat konsantrasyonu <10 mmol/l
Şiddetli	pH < 7,1	Bikarbonat konsantrasyonu <5 mmol/l

Diyabetik ketoasidoz hastaları sıklıkla iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı ile başvurur. Fizik muayenede değişik derecelerde dehidratasyon (nadiren şok), inatçı kusma, sıvı kaybına, yağ ve kas dokusu yıkımına bağlı kilo kaybı, ketoasidoza bağlı yanaklarda kızarma, nefeste aseton kokusu, metabolik asidoza bağlı derin ve hızlı solunum, değişik derecelerde bilinç bozuklukları ensefalopati gibi bulgular saptanır (64). DKA akut başlamaktadır ve tüm klinik tablonun gelişmesi çoğunlukla 24 saatten daha az bir süre alır (64).

DKA, enfeksiyon ya da emosyonel düzensizlik nedeniyle, artan insülin ihtiyacı, insülinin yetersiz alımı veya tam kesilmesi sonucunda gelişir. İnsülin eksikliği halinde, karşıt düzenleyici hormonlar olan büyüme hormonu, adrenalin ve glukagon miktarları artar. Birlikte hiperglisemi, lipoliz ve keton cisimleri oluşumu görülür. İnsülin eksikliği ve asidoz nedeniyle potasyum ve fosfat kaybı olur. Eritrosit 2,3-difosfogliserat düzeyinin düşmesiyle beyin oksijenlenmesi azalır, bilinç bulanıklığı artar. Aynı zamanda idrarla sodyum kaybı olur, aldosteron ve ADH artışı potasyum kaybını artırır (2, 92).

DKA'da klinik tablo insülin eksikliğinin şiddeti ve süresine bağlı olarak değişen metabolik bozukluğun derecesi ile ilgilidir. Hipovoleminin şiddetine göre bulgular mukozalarda kuruluk, nabızda hızlanma, ortostatik hipotansiyon, turgorda azalma ve kapiller dolum zamanında uzama, ekstremelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilir. Asidozun, solunum merkezini baskılaması nedeniyle solunum düzensiz, yavaş bir hal alır ve kusmual solunumu ortaya çıkar. Hastanın bilinci açık veya değişik derecelerde bulanık olabilir. Bilinç düzeyi genellikle serum osmolaritesindeki artış ile korelasyon gösterir. Hiperglisemi, glikozüri, ketonemi, ketonüri, artmış anyon açığı ile birlikte metabolik asidoz, hipovolemiye bağlı kan üre azotunda artış, hiperlipidemi, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokritte artış ve stres hormonlarının etkisi ile lökositoz beklenen laboratuvar bulguları arasındadır (2).

2.1.9.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

İlk başvuruda şok tedavisi veya acil sıvı replasmanı ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde izlenmesine ihtiyaç olup olmadığı, intravenöz insülin tedavisi ihtiyacı, merkezi sinir sistemi komplikasyonu bakımından riskli olup olmadığı bakımından hasta değerlendirilir (110). Şok ve acil sıvı tedavisi için hastanın dehidratasyon şiddetine bakılmalıdır. Bilinç durumunun değerlendirilmesi (pupillaların, retinal fundusların muayenesi) ve asidoz belirtileri (hiperventilasyon) değerlendirilerek tedaviye şekil verilir. Hastanın genel durumu, vital bulguları stabil hale geldikten sonra, hastanın mayi ve insülin tedavisi dışında ek tedaviye ihtiyacı olup olmadığına karar verilir. Bir saatlik aralarla: nabız hızı, solunum hızı, kan basıncı, alınan ve çıkarılan sıvı dikkatle kaydedilir. Her idrar örneğinde glikoz ve keton bakılmalıdır. Sık nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Şiddetli DKA da T- dalgalarını değerlendirmek için EKG izlemi gerekir.

2.1.9.4. Rehidratasyon ve İnsülin Tedavisi

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocuklarda osmotik diürece bağlı değişik derecelerde su ve elektrolit kaybı vardır. Dehidratasyon derecesi ise kaybedilen ağırlık miktarına veya klinik bulgulara göre belirlenir (64). (Tablo 9) Genel olarak sıvı açığının hızlı ve/veya hipotonik (%0,45 NaCl'dan daha dilüe) sıvılarla kapatılmasının beyin ödemi riskini artırdığı, bununla birlikte fazla miktarda SF verilmesinin de hiperkloremik asidoza neden olduğu bilinmektedir (112). Bu nedenle DKA'lu çocuklarda rehidratasyonun diğer nedenlerle olan dehidratasyonların tedavisinden daha yavaş yapılması daha güvenlidir. Tedavi acil olarak ancak, dikkatle sürdürülmesi gerekir.

Tablo 9. Yaşlara göre idame sıvı volümünün hesaplanması (64)

Yaklaşık yaş(yıl)	Ağırlık (kg)	İdame sıvısı (ml/kg/24 sa)
<1	3–9	80
1–5	10–19	70
6–9	20–29	60
10–14	30–50	50
>15	>50	35

Kan glikozu 12–15 mmol/l (216–270 mg/dl) düzeyine düştüğü zaman infüzyon glukoz içeren bir sıvı ile değiştirilmelidir. En sıklıkla önerilen % 4–5 glikoz içeren % 0,45'lik (veya % 0,9'luk) NaCl solüsyonudur. (% 5 glikoz ile 80 mmol/l ya da daha fazla NaCl içeren bir solüsyon da verilebilir.)

Oral sıvılar: Hastanın şuuru açılmadıkça oral herhangi bir şey verilmemelidir. Ancak kusma kesildikten ve yeterince klinik düzelme sağlandıktan sonra verilmelidir şiddetli dehidratasyon ve asidozda yalnızca yudum yudum soğuk su veya buz emdirilebilir. Ağızdan alınan sıvı İV sıvı miktarı hesaplamasından çıkarılmalıdır (117).

2.1.9.5. İnsülin

şok ve acil resüsitasyon tedavisi başarı ile tamamlanıp fizyolojik serum / potasyum karışımı ile perfüzyona başlanana kadar insülin tedavisine başlanmamalıdır. Başlangıç rehidratasyonunun ilk 60–90 dakikasında insülin verilmesi bile kan glukozu belirgin olarak düşer. İnsülinin en uygun verilme biçimi sürekli düşük doz iv. infüzyondur. Fizyolojik serum içine 1Ü/ml insülin konsantrasyonunda ilave edilen kristalize insülinin elektronik pompa ile verilmesi en uygun yöntemdir. Önerilen başlangıç insülin dozu 0.1Ü/kg/saat'tir (özellikle çok küçük çocuklarda 0.05 Ü/kg/saat dozunu önerenler de vardır.). Anabolizmayı hızlandırmak ve ketozisi azaltmak için insülinin ve substrat olarak glukozun sürekli olarak verilmesi gerekir (64, 117).

Subkutan insülin enjeksiyonlarına ve ağızdan beslenmeye geçiş; Genel olarak asidoz düzeldikten (pH >7.30, HCO₃ >15 mEq/L ve/veya anyon açığıının kapanması) veya keton negatif olduktan sonra intravenöz insülin infüzyonu sonlandırılır. Hastanın asit-baz dengesindeki düzelme kan pH'sı veya serum HCO₃ düzeyi ile izlenir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda plazma ketonu asit-baz dengesi hakkında bir fikir verebilmektedir (117).

2.1.10. DKA 'a Bağlı Komplikasyonlar

2.1.10.1. Hiponatremi

DKA'lı hastalarda yaygın görülen bir sorundur. Üriner veya gastrointestinal kayıplarla 5–25 mEq/kg'a kadar sodyum kayıpları olabilir. İntravenöz sıvı uygulanması ile beraber serum sodyum düzeyi yavaş olarak yükselir (41, 118).

2.1.10.2. Hipopotasemi

DKA'da vücut potasyum depoları 4–10 mEq/kg oranında azalmasına rağmen, başvuru anında serum potasyum düzeyi normal veya hafif artmış olarak bulunmaktadır. DKA'da potasyum, tampon sisteminin bir parçası olarak H⁺ iyonları ile değişerek, hücre içi alandan hücre dışı alana geçiş yapar; ek olarak insülin eksikliğinde glukoz aracılı intrasellüler potasyum transportu azalır. Kusma ve böbrekler yoluyla da belirgin potasyum kaybı gelişir (119).

DKA tedavisi başlatıldığında bahsedilen mekanizmalar tersine işler ve insülin potasyumun glikozla birlikte hücre içine geçmesine neden olur (119).

2.1.10.3. Metabolik Asidoz

Seri olarak alınan kan örnekleri ile asidoz durumu izlenmelidir Sodyum bikarbonat verilmesi nadir olarak gerekir. Hastanın prognozunda iyileşme yapmadığı kanıtlanmıştır. Tersine hepatik ketogenezi artırmaktadır (119).

2.1.10.4. Akut respiratuar distres sendromu

Agresif sıvı tedavisine bağlı olarak bazı çocuklarda akciğerlerde sıvı toplanmasına bağlı olarak gelişir.

2.1.10.5. Pnömomediastinum

Hiperventilasyon, öğürme ve kusma sırasında alveolle interstisyum arasında oluşan basınç gradienti nedeni ile gelişebilmektedir.

2.1.10.6. Beyin ödemi

DKA, çoğu kez ölümcül olan, DKA tablosundaki çocukların % 0,2–1' inde görülen, 20 yaş üzerinde nadiren gelişen, en korkulan komplikasyonudur (2, 92, 118). Sıklıkla tedavinin 3–12. saatleri arasında görülür. 4 L/m²/gün üzeri sıvı verilmesi beyin ödemi açısından risk oluşturur. Kesin oluş mekanizması bilinmemektedir, ancak SSS(Santral Sinir Sistemi)'de hücre içi kompartmanla hücre dışı alan arasındaki osmolalite farkına bağlı olduğu düşünülür (120, 121). Hücre içi volümü korumak amacı ile intrasellüler osmolaliteyi arttırmak için idiyojenik osmoller adı verilen glisin, taurin ve polioller salgılanır. Sıvı ve insülin tedavisi sırasında serum osmolalitesinde aşırı düşüşler yaşanabilir, ancak beyin hücreleri bu hızlı değişikliğe uyum sağlayamayacağından SSS'de hücre içi osmolalite idiyojenik osmollere bağlı olarak yüksek kalır. Bunun sonucunda hücre dışı alandan hücre içi kompartmana serbest su geçişi olur ve beyin ödemi gelişir.

Yapılan araştırmalarda klinik belirti vermeden beyin ödemi geliştiği belirtilmiştir (120, 121). Çok hızlı, hipotonik ve fazla miktarda sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değiştirilmesi, fazla bikarbonat verilmesi ve glikoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir.

Tedavi başlangıcında çekilen BBT (Bilgisayarlı Beyin Tomografisi) serilerinde bazı hastalarda beyin ödemi belirtileri görüldüğünden beyin ödeminin diyabetik ketoasidoz tablosuna mı yoksa tedavi komplikasyonuna mı bağlı olduğu kesin değildir. İlk tanı anında DKA tablosunda olan hastalarda ve 5 yaşın altındaki çocuklarda beyin ödemi riski daha fazladır. Beyin ödemi şüphesi varsa hızlı hareket edilerek herniasyon önlenmeye çalışılması gerekir (121, 122).

MSS komplikasyonu riski yüksekliği için aşağıdaki ölçütler kullanılabilir:

- -Yeni tanı diyabet
- - Yaş <5 yıl
- -Uzamış ketoasidoz
- -Başlangıçta parsiyel CO₂ basıncının düşük olması
- -Başlangıçta üre yüksekliği
- -Koma ile başvuru
- -Başlangıçta düzeltilmiş Na⁺ düzeyinin yüksek olması

-Çok yüksek kan şekeri (>1000 mg/dl) (109).

Baş ağrısı, davranış değişikliği, üriner inkontinansı, kan basıncında değişiklik, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı, papil ödemi başlıca bulgulardır. Tedavi edilmezse herniasyon gelişebilir. Bilgisayarlı tomografi ile beyin ödemi saptanabilir, ancak klinik bulgular destekliyorsa tedaviye başlamak için tomografi zorunlu değildir. Bulgular ortaya çıkmışsa intravenöz sıvının hızı azaltılmalıdır. Gerekirse hasta entübe edilmeli, mannitol 1g/kg intravenöz yolla uygulanmalı ve yoğun bakımda izlenmelidir (2, 92).

Hastanın kliniği stabilize edilip asidoz tablosu düzelinece ve kusmaları düzeliş oral beslenmeye geçebilecek duruma gelinceye kadar intravenöz sıvıya devam edilir.

Beyin ödemi insidansını azaltmanın en etkin yolu diyabete erken tanı koyarak DKA'nın önlenmesi ve etkin hasta/aile eğitimi ve desteğiyle DKA'nın tekrarlamasının önüne geçilmesidir (123).

2.1.11. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Kognitif Fonksiyonlar

Tip 1 diyabetli çocuklarda sabit glisemik kontrolünü sağlamak güç olduğu gibi çocukluk ve adolosan dönemlerinin farklı evrelerinde glisemik kontrolü sürdürmek de zordur (40, 124). Bu nedenle ciddi hiperglisemi ve hipoglisemi dönemlerine tekrarlı maruz kalma nadir değildir (6). Bu nedenle metabolik bozuklukların gelişmekte olan beyine potansiyel etkileri söz konusu olmaktadır. Bu doğrultuda tip 1 diyabetli çocuklarda nöropsikolojik çalışmalar, farklı kognitif alanlarda en hafif düzeyde olumsuz etkilenme olduğunu belirtmişlerdir. Bu etkilerin düzeyi örneklem sayısının az olması, ve örneklem seçimi gibi metodolojik yetersizliklerden dolayı çalışmalar arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (7, 8).

Çalışmaların birbiriyle tutarsız sonuçlarına rağmen tutarlı olarak en çok etkilendiği gösterilen kognitif fonksiyonlar; zeka (genel yetenek), dikkat, bilgi işlem hızı, bellek ve yönetici işlevlerdir (125-127). Yapılan araştırmalarda diyabetin başlangıç yaşı (5-7 yaşın altında) en sık belirtilen risk faktörüdür (8, 128). Yaş etkisinin nedeni, oluşturan yaşamın ilk yıllarının beyin gelişiminde kritik dönemi oluşturmaya ve bu dönemde beyinin bozulmaya yüksek yatkınlığının olmasına bağlanmaktadır. Ciddi hipoglisemik dönemlerin oluşumu

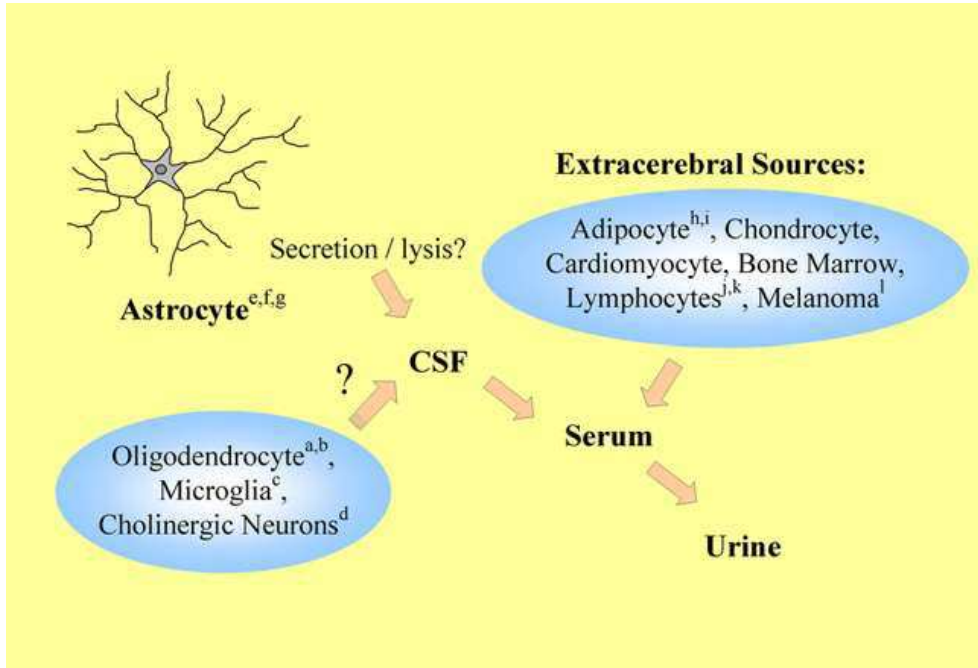
Tablo 10.Beyine özgü proteinlerin biyokimyasal özellikleri ve hücre içi fonksiyonları (16)

Protein/aminoasit	Mr (kDA)	pI	Lokalizasyonu	Fonksiyonu
14-3-3	30-40	4-5	Nöron	Nöronların büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesi, Enzim aktivitesi Protein-protein etkileşimi Translasyon sonrası değişikliklerin düzenlenmesi
14-3-2 (NSE)	40-50	5	Nöron, eritrosit	Sinir sisteminin hücrel farklılaşması
S100B	10,4	4,5	Astrosit Schwan, Melanosit Adiposit Plasenta hücreleri	Hücreler arası iletişim Hücre büyümesi Hücre içi sinyal iletilmesi
GAP 43	40-50	4,7	Mikroglia	Nöron gelişimi Sinaptik yapılanma Hasar sonrası nöronal yeni oluşum
GFAP	50	4,6	Astrosit	Başlıca glial ara filamnet Myelinizasyon Astrosit-nöron bağlantısı Purkinje hücre iletimi
MBP	18,5	10,5	Myelin oligodendriqlia	Myelin yapısal elemanı
NAA	175	-	Nöron Oligodendrosit glia hücreleri	Nöron fonksiyon ve bütünlüğünün sağlanması

GAP-43:Büyüme ile ilişkili protein, GFAP: Glial asidik fibriler protein, MBP:Myelin bazik protein, NAA:N-asetil aspartat, NSE: nöron spesifik enolaz

S100B proteini hücre içi bir glikoproteindir. Total beyin proteinlerinin % 0,2' sini oluşturmaktadır. Kalsiyum bağlayıcı olarak bilinir ve asidik yapıdadır ancak çinko ve bakır bağlayıcı özellikleri de vardır. S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre

farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynamaktadır (9). Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Beyinde glial ve schwann hücrelerinde, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, kas ve iskelet sisteminde, plasentada yüksek konsantrasyonda bulunur. S100 proteini dejenere olmuş astrositler tarafından salınır (10). S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır (Şekil 2).



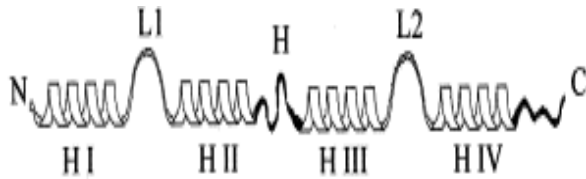
Şekil 2. Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı (16)

S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (134, 135). Protein S100B'nin konsantrasyonuna bağlı olarak yararlı (reaktif sinaptogenezi indüklenme) ve zararlı (nöronal hücre ölümü indüklenme) etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeyindeki S100B proteinin nöroprotektif etkili olduğu ancak mikromolar konsantrasyonunda ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği gösterilmiştir (11, 136).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF-el tipi olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir (135, 136).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (Şekil 3) (9).

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (137, 138). S100A proteini insanlarda 13 gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler birinci kromozom üzerinde yer alır (9). S100B ise 21'inci kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden down sendromunda protein S100B ekspresyonu artar (139).



Şekil 3. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve tersiyer yapıda katlanacak olan heliksler (9).

2.2.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

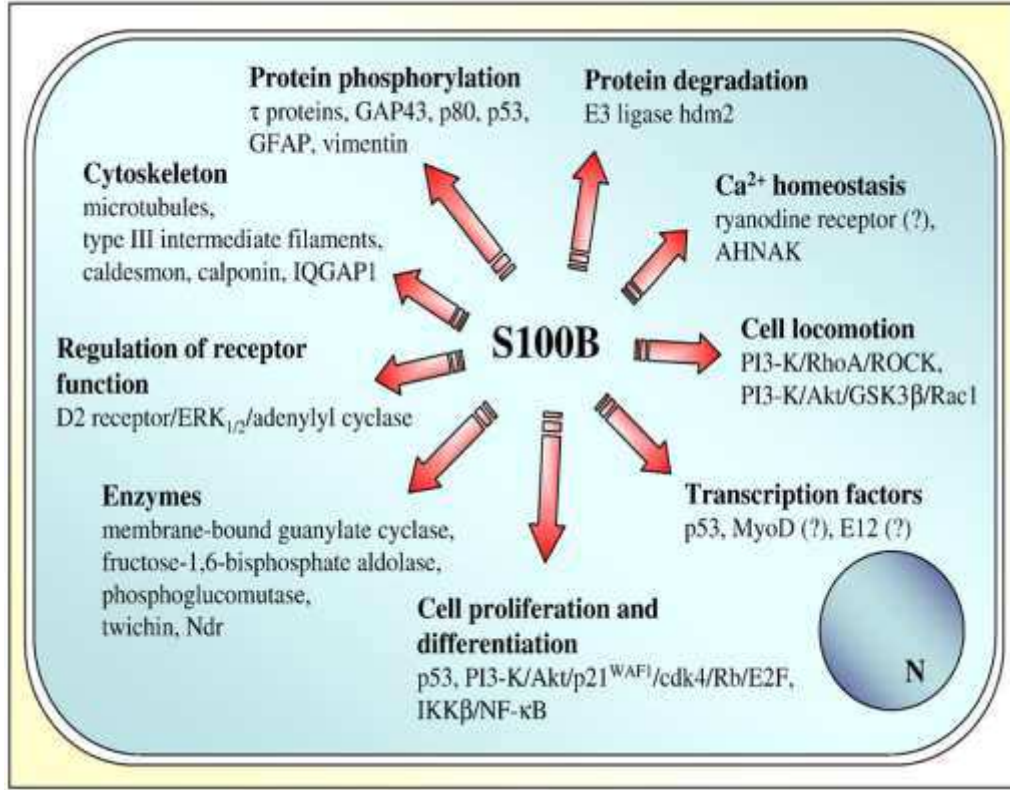
Matür dokuda, S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkisizdir. Spesifik bir hücre tipine ihtiyaç duyar (9). Hücre içi fonksiyonları; enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre dönüşüm reaksiyonları olayları, fosforilasyon, çeşitli iskelet hücre elementlerinin polimerizasyonunun düzenlenmesidir (10, 11). Genelde S100 proteinleri protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe etmektedirler (10, 140, 141).

Protein S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (11). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol almaktadır (142).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (9, 143). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (11). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (144).

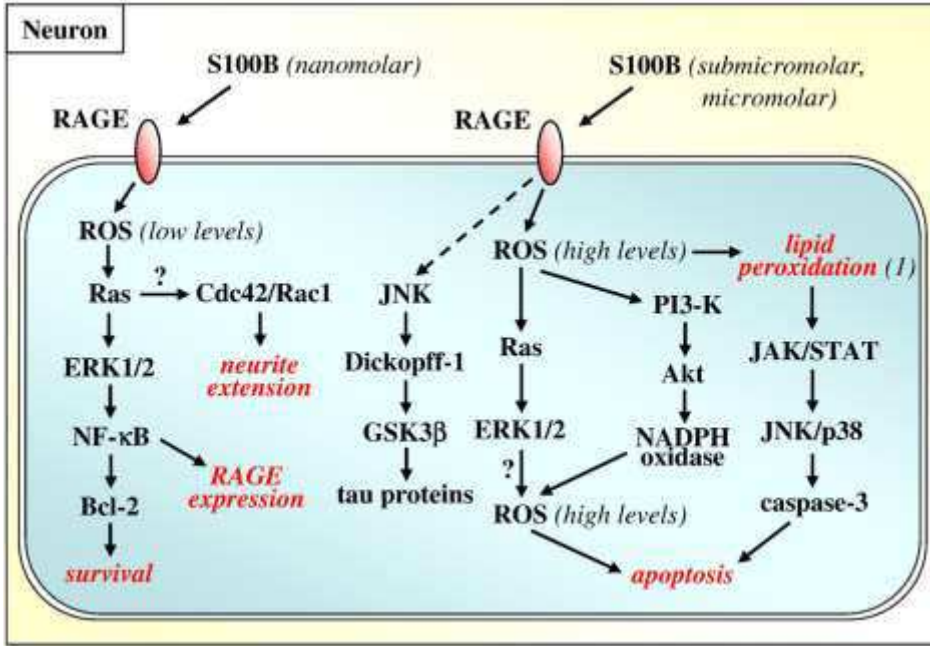
2.2.2. S-100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

Protein S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (145). Glial hücrelerden salınan nörotropik faktör, IL-1- α ve IL-1- β , insan endotelyal büyüme faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülür (Şekil 4) (146). Protein S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer almaktadır. Protein S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nanomolar konsantrasyonları nöroprotektif, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakır (Şekil 4) (147). Protein S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilir. Protein S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (147, 148).



Şekil 4. S100B proteinin ekstraselüller alanda etkileri (146).

S100B hasar sonrası, yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonunu önler (149, 150). İn vivo şartlarda protein S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (151). Protein S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (152). Bütün bu bulgular protein S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını gösterir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemlidir (153).



Şekil 5. S100B'nin ekstraselüller alandaki konsantrasyona bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü (147).

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan in vitro çalışmalarda ise otokrin etkiler gösterir (154).

Ekstraselüler protein S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya alzheimerli hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda protein S100B'nin artmış düzeyleri gözlenir (139, 155). Protein S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, down sendromunda protein S100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve β -amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi nedeniyle protein S100B'nin AH ve down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (156).

Tablo 11. S100 Protein ailesi ve genel etkileri (9)

S100 Proteini	Etki
S100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
S100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S100A8	Antimikrobiyal etkiler Makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun arttırılması Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

S100B proteini in vitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu uyararak yapar. Son çalışmalar ışığında, S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları RAGE (İleri reseptör glikasyon ürünü) ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı bunun da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip cas-pas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirdiği izlenmiştir (157). Bir başka çalışmada ise, S100B proteini L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (158).

S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde nitrik oksit sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve interferon gama ile beraber çalışır. Bu da bize S100B proteininin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (145). S100B proteininin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S100B proteini trofik etkiliyken, S100B protein konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (159).

BOS'da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da S100B proteini artar. S100B proteininin hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği belirtilmiştir (13). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artmaktadır (13, 147, 160). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Fetus amnion mayi ve idrarında da ölçülmüştür (161).

S100B proteininin amnion mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (162). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. S100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventriküler hemoraji için spesifitesi % 99,3, sensitivitesi % 100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventriküler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ifade edilmiştir (163). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG (Rahim İçi Büyüme Geriliği) olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır (164). Bundan dolayı S100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu belirtilmektedir (164). Fenilketonüride yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir (165).

AH tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (139). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikrogliya kadar aşırı protein S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki mevcuttur (155).

Gestasyonun 17. haftasıyla 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki down sendromlu hastalarda protein S100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış mevcuttur (139). Bir aylık ile 18 ay arasındaki down sendromlu hastaların serebellumunda S100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (163).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği ifade edilmiştir (166). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde protein S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum protein S100B düzeyleri gözlenmiştir (167). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS’ında protein S100B miktarları artmıştır (168).

2.3. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Sistem

Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (169-170). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intraselüler ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak isimlendirilir. Bu radikaller ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne sebep olabilir (170). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde suçlanmaktadır (171- 173).

2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilir (174, 175). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilir (176). Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (177) ;

1. Superoksit Radikali (O_2^-)
2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
3. Hidroksil Radikali ($HO\cdot$)
4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.3.1.1. Superoksit Radikali

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan O_2^- radikali oluşmaktadır. H_2O_2 kaynağı olup, canlılarda oluştuğu ilk gösterilen serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O_2^- 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (221). Ancak superoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda superoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilir (171, 176-178).

2.3.1.2. Hidrojen Peroksit

O_2^- 'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (170, 179). Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahiptir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (170, 177, 178).

2.3.1.3. Hidroksil Radikali

En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilir ve normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılır (170, 176, 177). H_2O_2 'nin U.V. ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın purin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir (176). Özellikle araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (176, 177).

2.3.1.4. Singlet Oksijen

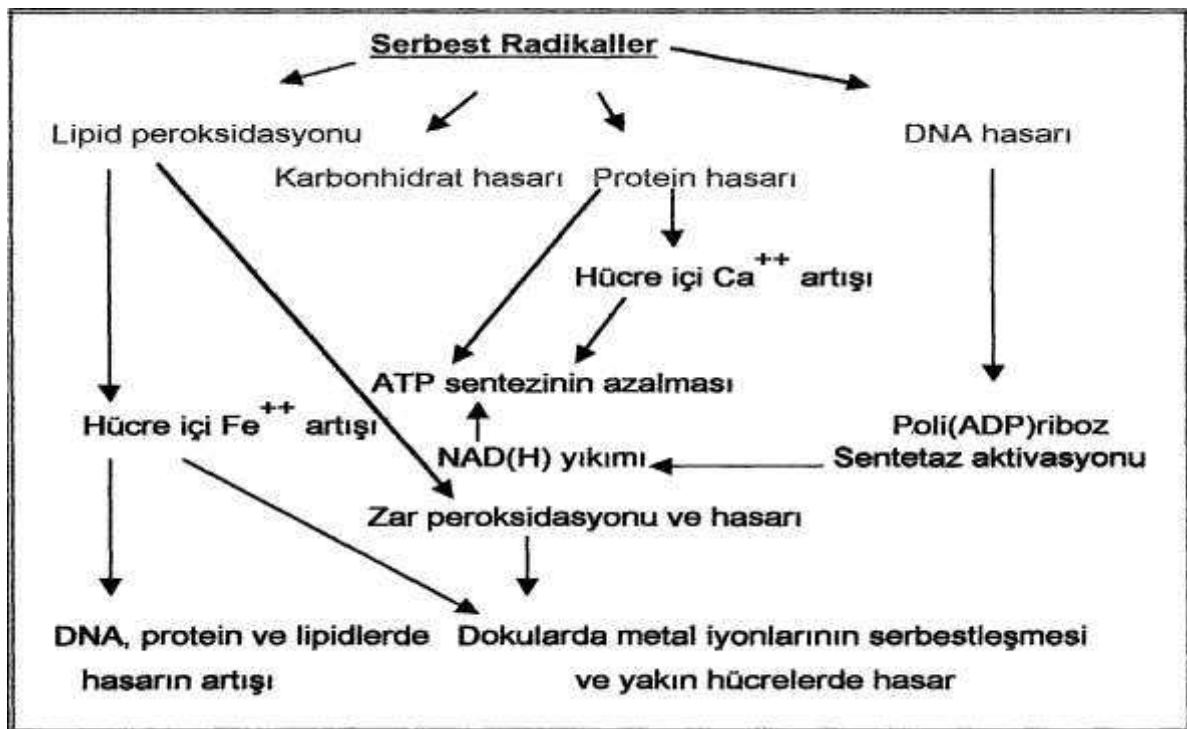
Oksijenin uyarılmış şekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturur ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol NADPH, triptofan,

metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilir (176).

2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipit, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından superoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan superoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksit'e dönüştürülür. $\text{Cu}^{+2}/\text{Fe}^{+2}$ ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşur. Burada ayrıca superoksit anyonları, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (Şekil 6) (174).

Şekil 6. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları (175)



2.3.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipit peroksidasyonuna neden olabilir. Hücre zarlarında bulunan poliansature yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (176). Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (178). Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimule ederek araşidonik asit salınımına yol açar. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipit karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşur. Bu lipit radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatır. Üretilen peroksil radikali elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipit radikal ve lipit hidroperoksitleri oluşturur (170). Bunun yanında superoksit lipit peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Peroksil radikali, poliansature yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir (180). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikasyonu değildir, ancak lipit peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon gösterir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Bunun sonucunda da deformasyon iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (176, 181).

2.3.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sulfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (182).

2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzaldehitler meydana gelmektedir (8). Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asidi parçalamaktadır (176, 183).

2.3.2.4. Total Oksidan Durum (TOS)

Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilip ve aynı zamanda dış ortamdan alınıp, zararlı oksidatif reaksiyonları nedeniyle enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar aracılığıyla ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bazı koşullar altında, oksidanlardaki artış ve antioksidandaki azalma önlenemez ve oksidatif / antioksidan denge oksidatif duruma doğru kayar ve birçok hastalığın etyopatogenezinde rolü olan oksidatif stres gelişir (184). En önemli endojen oksidan moleküller elektron taşıma zincirindeki ksantinoksidaz, monoaminoksidaz ve glikolat aracılığıyla oluşur. Erişkinde dinlenme halinde 3,5 mL O_2 /kg/dk ROS üretilir. Egzersiz esnasında ise O_2 alınımı artmasına bağlı bu miktar 10 kat artmaktadır (184). İnflamasyonda myeloperoksidaz ve NADPH - oksidaz aktivitesi oksidan yükü artırır. U.V. ışınları ve sigara eksojen oksidanlara örnek olabilir. Sigara içimi esnasında her bir içe çekilen duman birimi 10^{15} kata kadar fazla oksidan maddeler içermektedir. Hidroksil radikal (OH^\cdot) ve sonraki radikaller hücre için en zararlı ROS biyomoleküllerden olup, onlar ağırlıklı olarak oksidatif hasardan sorumludur.

2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

2.3.3.1. Antioksidan Sistemler

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunur (185). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere “antioksidan” maddeler denilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (176, 185).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenir. Enzim olan antioksidanlar superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) glutatyon transferaz (GST) glutatyon reduktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluştururlar.

Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenzin kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (171, 176, 185).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak isimlendirilir. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin seruloplazmin, demir, hemopeksin ve haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler.

Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer alırlar. Lipit peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunur (186). Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarmaktadırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer alır (187).

2.3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.3.1.1.1. Superoksit Dismutaz (SOD)

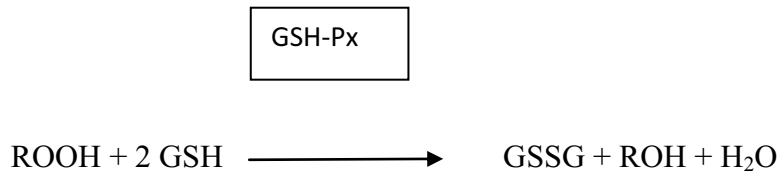
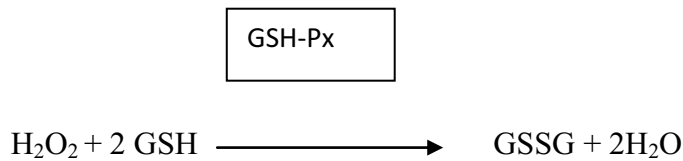
SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve superoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki superoksit düzeyleri kontrol altında tutulur. Lösemi, iskemi, hepatit, musküler distrofi, respiratuar distres sendromu böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülür. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe eder (176).

2.3.3.1.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (185).

2.3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışır (176). Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (176). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı belirtilmiştir (188).



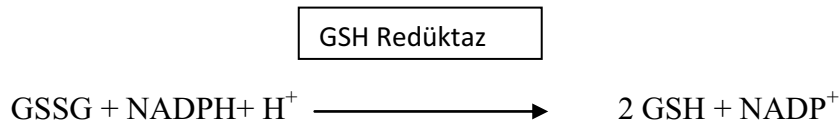
2.3.3.1.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alırlar (176).



2.3.3.1.1.5. Glutasyon Reduktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğler lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (176).



2.3.3.1.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz superoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

2.2.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

2.3.3.1.2.1. Glutasyon (GSH)

Önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon, OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır (189).

2.3.3.1.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)

Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini superoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (190).

2.3.3.1.2.3. Vitamin E (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder (191).

2.3.3.1.2.4. Vitamin A (Beta Karoten)

A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (190).

2.3.3.1.2.5. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanmaktadır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri

salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (174).

2.3.3.2. Total Antioksidan Sistem (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirir (185). Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunur. Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır (192).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır (193).

2.3.4. Oksidatif Stres

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikal üretimi, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu nedenle patolojik bir durum oluşmaz. Oksidan stres, serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman ortaya çıkar. Sonuç olarak serbest radikallerinin hücre fonksiyonlarına net etkisi, radikal ürünleri ile koruyucu sistemler arasındaki dengeye bağlıdır.

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açar (194).

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya Ekim 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk endokrinoloji servisinde ISPAD 2009 (64); kriterlerine göre (plazma glukozu >200 mg/dl, pH <7,3, serum bikarbonatı <15 mEq/L, idrar ketonu $\geq 3+$) diyabetik ketoasidoz tanısı konulup endokrin servisine yatırılarak tedavi edilen yaşları 0,8–16,4 arasında olan 49 hasta ile genel çocuk ve polikliniğine aşı veya sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen yaşları 0,6-16 arasında olan 49 sağlam çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklardan detaylı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar ISPAD 2009 protokolüne göre (64); uygun sıvı, insülin ve gerekli diğer tedavileri düzenlenerek; yakın vital bulgu, kan şekeri düzeyi, tam kan, biyokimya, kan gazı değerleri takibi yapıldı. Dehidratasyon ve asidoz tablosu düzeltildikten ve bilinci açıldıktan sonra, hastalara subkutan insülin tedavisi düzenlendi ve oral yolla diyabetik diyeteye uygun beslenmesi sağlanıp takip ve tedavisine devam edildi. Her hastanın boyu ve boy SDS(standart sapma)'si, kilosu ve kilo SDS'si, vucüt kitle indeksi (BMİ), BMİ SDS değerleri, yatış mevsimi, yeni veya eski tanılı tip 1 diyabet olup olmadığı belirlendi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü onay formu imzalatıldı.

3.2. Dışlama kriterleri

Diyabetik ketoasidoz tanısıyla yatırılan hastalarda iv. insülin tedavisine başlandıktan sonra kan alınan ve iv. insülin tedavisine devam edilip henüz subcutan insüline geçmeden önce kan alınan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan örnekleri

Kan örnekleri diyabetik ketoasidoz tanısı ile çocuk acil servisine başvuru anında, henüz iv. insülin tedavisine başlanmamışken ve diyabetik ketoasidoz tablosu düzelip subcutan insülin uygulamasının ilk dozundan 2 saat sonra hastalardan alındı. Çalışmanın başında tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile tam kan sayımları yapıldı. Diyabetik ketoasidozlu hastalardan Radiometer ABL800 cihazı ile arteriyel kan gazlarına bakıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Üstteki serum örneklerin bir kısmı -80 °C'de saklandı. Kalan serum örnekleri ile elektolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) için aynı gün, -80 °C'de saklanan serum ise çalışma günü Erel yöntemi ile TOS ve TAS oto-analizörde (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) kolorimetrik olarak ölçüldü. S100B ise oto-analizörde (E-170 Roche®, Almanya) kolorimetrik olarak ölçüldü.

3.4. S100B Protein Düzeyi Ölçümü

S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche®, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–0,105 µg/L arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E-170 Roche®, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

3.5. Total Antioksidan Seviye

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör

olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (181).

3.6. Total Oksidan Seviye

Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak ifade edildi (195).

3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status / Seviye (TOS) düzeylerinin, Toplam Antioksidan Status / Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (195). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

3.8. Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 18.0 programı (SPSS for Windows, 18.0 SPSS Inc, USA) kullanıldı. One-sample Kolmogorov-Smirnov test ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın iyi olduğu görüldü. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında Independent Samples t test ve Chi-Square Test kullanıldı. Diyabetik ketoasidozun tedavi öncesi ve diyabetik ketoasidoz tedavi sonrası parametreler için Paired sample t testi kullanarak analiz edildi. P değerleri $p > 0,05$ anlamsız, $p < 0,05$ değeri anlamlı, $p < 0,01$ çok anlamlı, $p < 0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 49 diyabetik ketoasidozlu hastanın 28'i (%57.1) erkek, 21'i (%42.9) kız olup, yaş ortalaması 9.5 ± 4.8 yıl ve 49 kontrol grubun 24'ü (%49.0) erkek, 25'i (%51.0) kız olup, yaş ortalaması 8.9 ± 4.3 yıl olarak saptandı. Bu iki grubun yaş ve cinsiyetlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Olguların erkek/kız oranı 1,33 idi. (Tablo 12).

Çalışma grubunun boy, boy SDS, ağırlık, BMI, BMI SDS değerleri ile kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırayla $p=0,524$, $p=0,748$, $p=0,097$, $p=0,745$, $p=0,057$, $p=0,318$). Ancak çalışma grubunun ağırlık SDS değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük ve anlamlı saptandı ($p<0.05$). (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunun değerleri ile kontrol grubunun değerleri

	Hasta (n=49)	Kontrol* (n=49)	p değeri
Yaş (yıl)	9,52±4,80	8,93±4,33	0,524
Boy (cm)	125,16±31,11	127,05±26,84	0,748
Boy SDS	-1,10±1,5	-0,65±1,09	0,097
Ağırlık (kg)	30,14±15,14	31,23±17,87	0,745
Ağırlık SDS	-1,05±1,54	-0,42±1,15	0,025
BMI	17,12±2,06	17,57±3,62	0,449
BMI SDS	-0,26±0,90	0,02±0,80	0,099

Hastaların yatış aylarına bakıldığında daha çok sonbahar ve kış aylarında yatış oranlarının arttığı gözlenmektedir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yatış ayları

	Vaka sayısı	Yüzde
Yaz	8	16,3
Sonbahar	13	26,5
İlkbahar	6	12,2
Kış	22	44,9
Toplam	49	100,0

Diyabetik ketoasidoz nedeniyle takip edilen 49 olgunun olgunun asidozdan çıkma sürelerine bakıldığında hastaların en erken asidozdan çıkma süresi 5 saat olarak görülüyor iken en geç olarak ta 120 saat olduğu saptanmıştır. Medyan değer 13 ± 11 (median / interquartile range) saat olarak saptandı.

DKA'lu hasta grubunda HbA1c değerlerinin dağılımına bakıldığında en düşük HbA1c değeri 6,85 iken en yüksek değer 17,5 ve ortalama HbA1c değerlerinin dağılımı $12,42 \pm 2,29$ olarak saptandı. Hastalar başvuru anındaki pH'a göre değerlendirildiğinde; en düşük pH değeri 6,7 en yüksek pH değeri 7,29 olarak tespit edilirken ortalama pH değeri $7,12 \pm 0,15$ olarak saptandı. Hastalar başvuru anındaki HCO₃ değerlerine göre değerlendirildiğinde; en düşük HCO₃ değeri 3,9 en yüksek HCO₃ değeri 14,9 olarak tespit edilirken ortalama HCO₃ değeri $9,67 \pm 4,18$ olarak saptandı.

Çalışmaya alınan DKA'lu hastaların 21'i (% 42,9) yeni tanı tip 1 diyabet iken 28'i (%57,1) eski tanı tip 1 diyabet hastasıydı.

Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TOS değerleri ($29,38 \pm 8,06$) ile tedavi sonrası ortalama TOS değerleriyle ($23,79 \pm 4,60$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi gruptaki TOS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı ($p < 0.000$). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TAS değerleri ($1,17 \pm 0,21$), tedavi

sonrası ortalama TAS değerleri (0,91±0,27) ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi gruptaki TAS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı (p<0.001). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama OSİ değerleri (2,64±1,23), tedavi sonrası ortalama OSİ değerleriyle (2,87±1,23) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.442). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama S100B değerleri (130,11±35,16), tedavi sonrası ortalama S100B değerleriyle (136,4±42,01) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.455) (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri.

	Tedavi öncesi hasta (n=49)	Tedavi sonrası hasta (n=49)	p değeri
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	29,38±8,06	23,79±4,60	<0,000
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	1,17±0,21	0,91±0,27	<0,001
Oksidatif indeks (Arbitrary Unite)	2,64±1,23	2,87±1,23	0,442
S100B ($\mu\text{g/mL}$)	130,11±35,16	136,4±42,01	0,455

Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TOS değerleri (29,38±8,06), kontrol grubu ortalama TOS değerleriyle (16,85±3,31) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta TOS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı (p<0.000). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TAS değerleri (1,17±0,21), kontrol grubu ortalama TAS değerleriyle (0,78±0,16) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta TAS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı (p<0.000). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama OSİ değerleri (2,64±1,23), kontrol grubu ortalama OSİ değerleriyle (2,22±0,56) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta OSİ değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı saptandı (p<0.019). Tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama S100B değerleri (130,11±35,16), kontrol grubu ortalama S100B değerleriyle (106,35±30,14) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta S100B değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı (p<0.000) (Tablo 15).

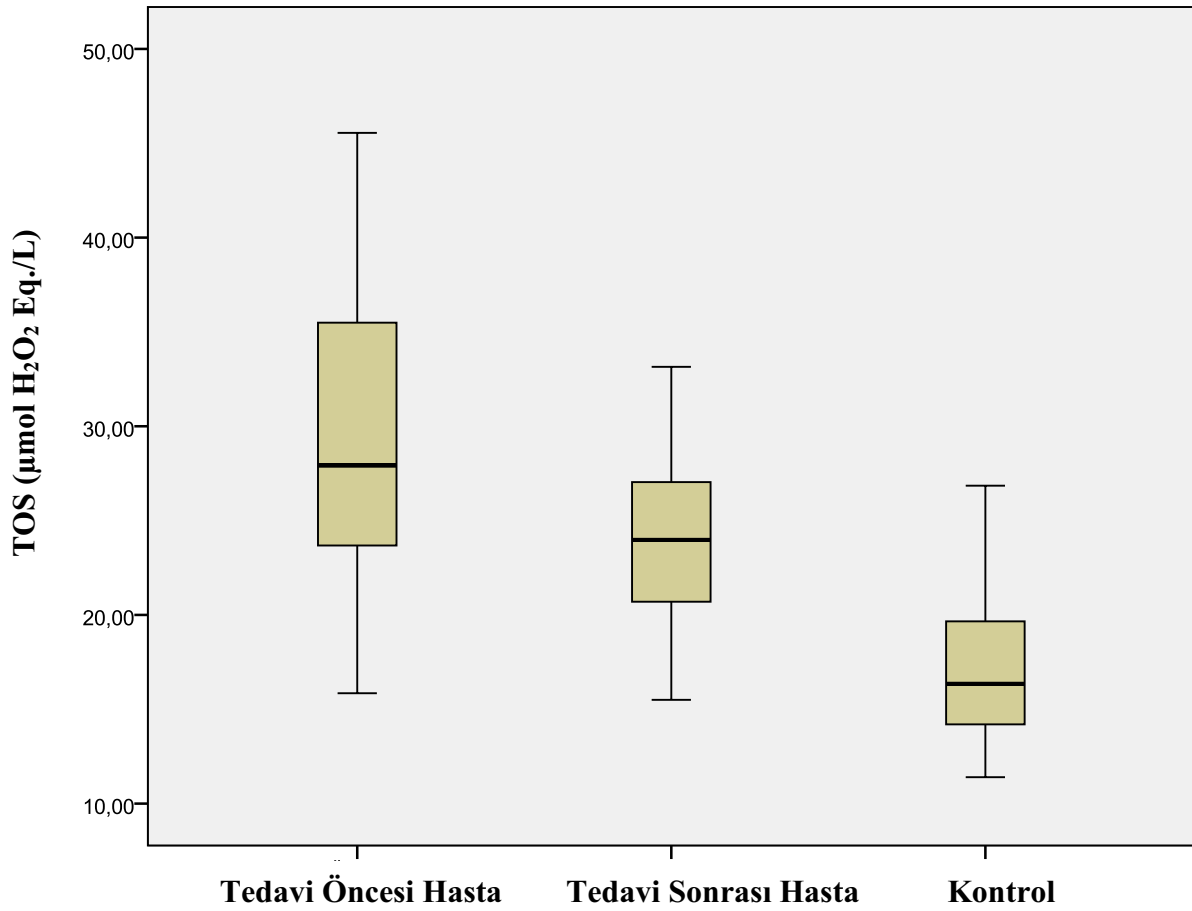
Tablo 15. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri.

	Tedavi öncesi hasta (n=49)	Kontrol (n=49)	p değeri
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	29,38 \pm 8,06	16,85 \pm 3,31	<0,000
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	1,17 \pm 0,21	0,78 \pm 0,16	<0,000
Oksidatif indeks (Arbitrary Unite)	2,64 \pm 1,23	2,22 \pm 0,56	0,019
S100B ($\mu\text{g/mL}$)	130,11 \pm 35,16	106,35 \pm 30,14	<0,000

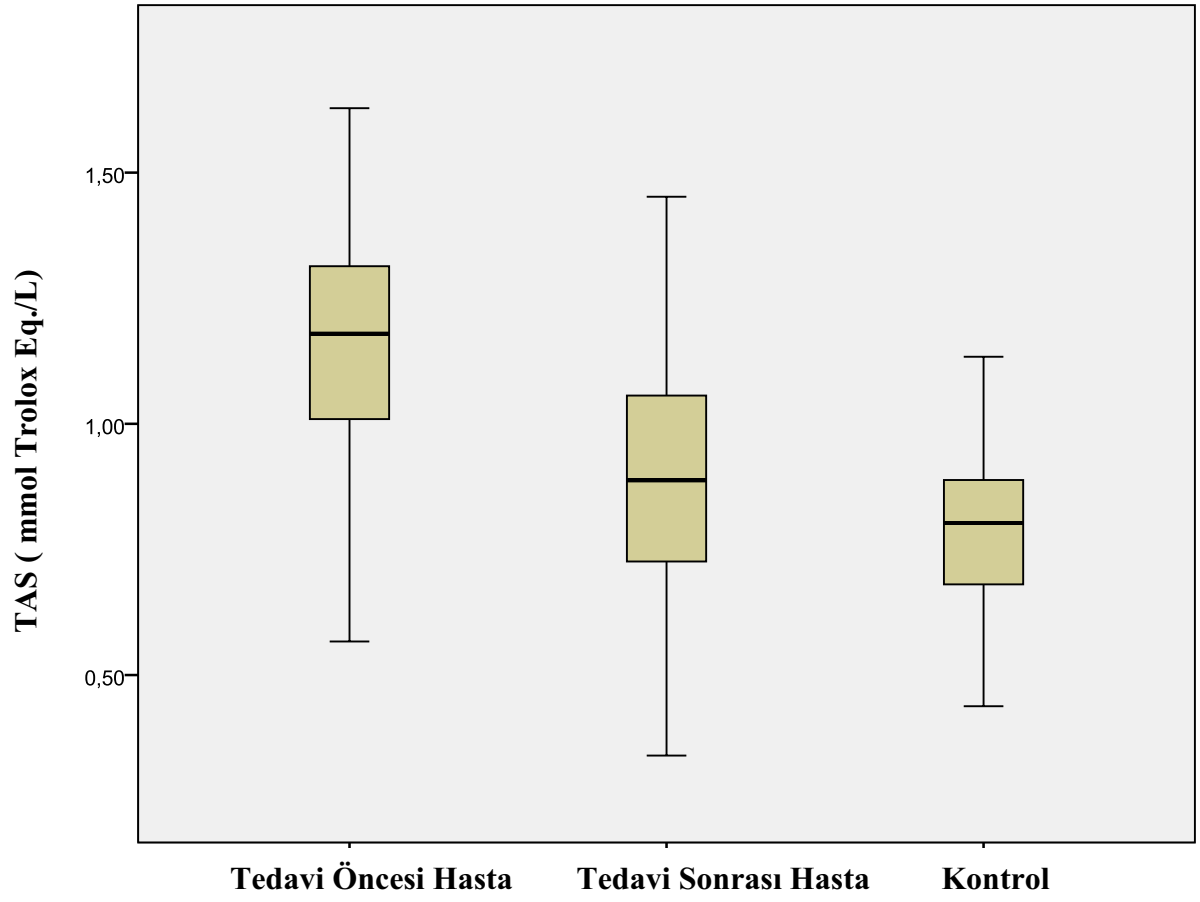
Tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama TOS değerleri (23,79 \pm 4,60), kontrol grubu ortalama TOS değerleriyle (16,85 \pm 3,31) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası grupta TOS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı ($p<0.000$). Tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama TAS değerleri (0,91 \pm 0,27), kontrol grubu ortalama TAS değerleriyle (0,78 \pm 0,16) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası grupta TAS değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı saptandı ($p=0.007$). Tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama OSİ değerleri (2,87 \pm 1,23) ile kontrol grubu ortalama OSİ değerleriyle karşılaştırıldığında (2,22 \pm 0,56), tedavi sonrası grupta OSİ değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı ($p=0.001$). Tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama S100B değerleri (136,4 \pm 42,01) ile kontrol grubu ortalama S100B değerleriyle (106,35 \pm 30,14) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası grupta S100B değeri yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı ($p<0.000$) (Tablo 16).

Tablo 16. Tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu, serum TAS, TOS, OSİ ve S100B düzeyleri

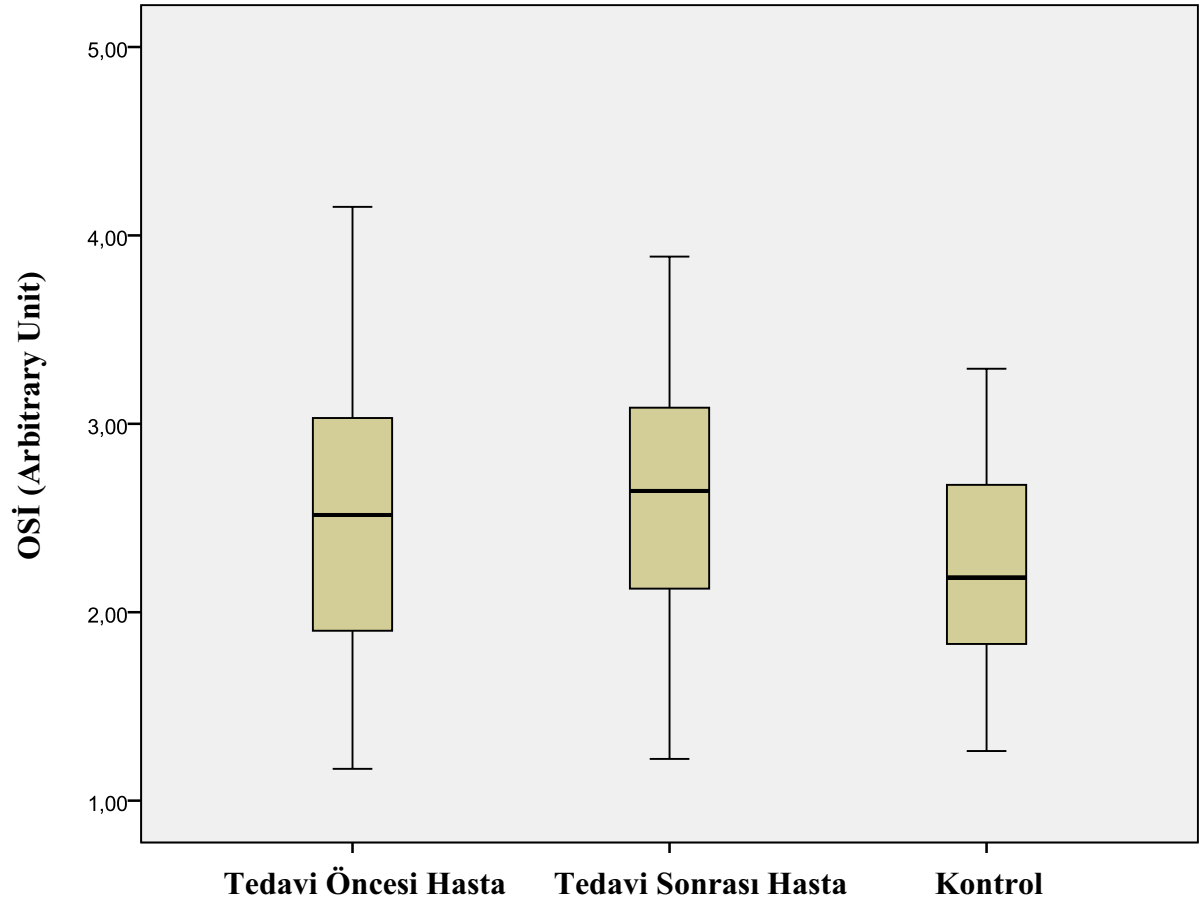
	Tedavi sonrası hasta (n=49)	Kontrol (n=49)	p değeri
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	23,79 \pm 4,60	16,85 \pm 3,31	<0,000
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,91 \pm 0,27	0,78 \pm 0,16	0,007
Oksidatif indeks (Arbitrary Unite)	2,87 \pm 1,23	2,22 \pm 0,56	0,001
S100B ($\mu\text{g/mL}$)	136,4 \pm 42,01	106,35 \pm 30,14	<0,000



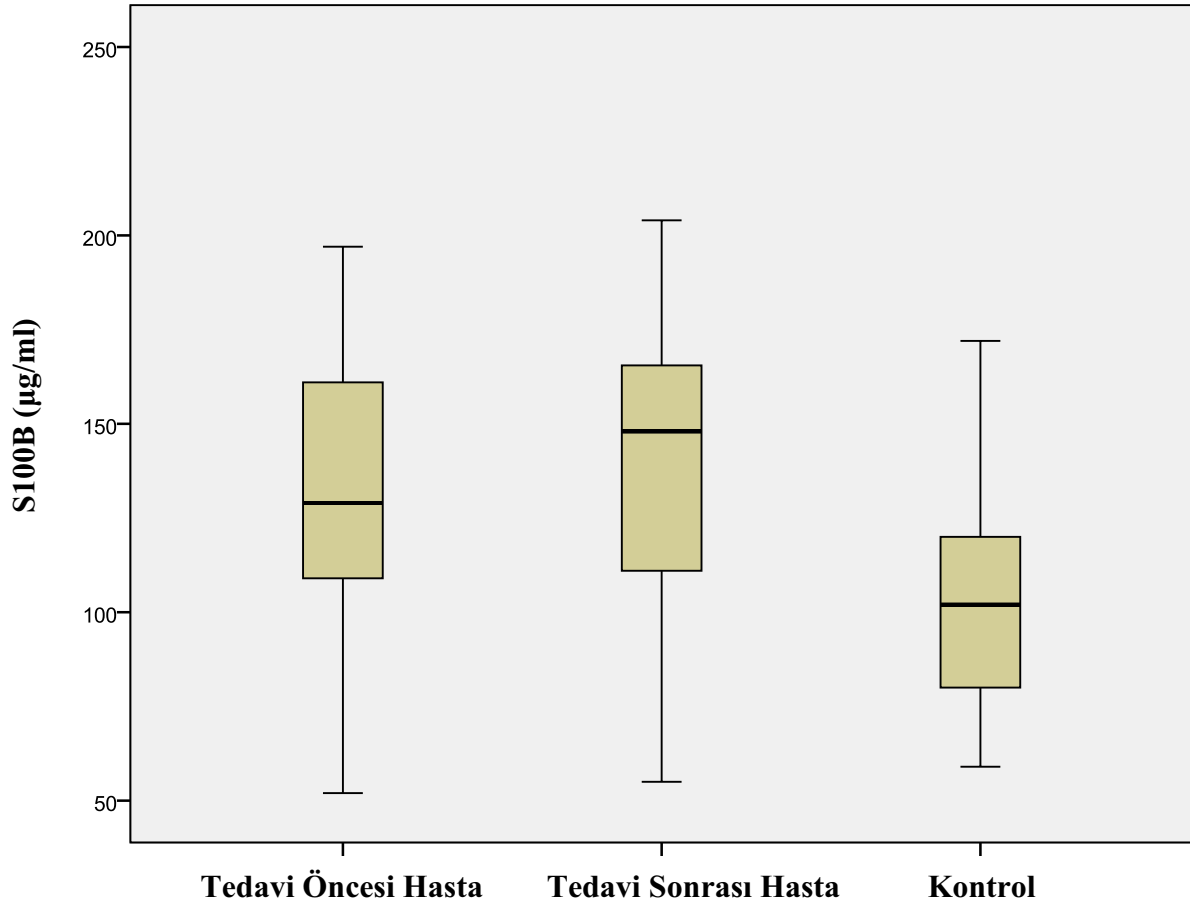
Şekil 7. DKA'lu hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların TOS düzeyleri.



Şekil 8. DKA'lı hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların TAS düzeyleri



Şekil 9. DKA'lı hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların OSİ düzeyleri



Şekil 10. DKA'lı hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu hastaların S100B düzeyleri

Ayrıca çalışmamızda S100B ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r:0,235$, $r:0,244$, $p:0,006$, $p:0,005$). S100B ile TAS, yatış pH'sı, HCO₃ ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı. TOS ile HCO₃ arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r:-0,323$, $p:0,037$). Yatış pH ve HbA1c değerleri ile S100B, TAS, TOS, OSİ arasında korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Diyabetik ketoasidoza giden süreçte çocuklarda sabit glisemik kontrol sağlanmadığından hiperglisemi ve hipoglisemi dönemlerine tekrarlı maruz kalma sık görülür (6). Bu nedenle metabolik bozuklukların gelişmekte olan beyine potansiyel etkileri söz konusu olmaktadır (7). DKA anormal glukoz düzeyleriyle karşımıza çıkar ve DKA'daki metabolik bozuklukların temelinde mutlak veya kısmi insülin eksikliği mevcuttur (109). Serebral glukoz ve insülin düzeylerinin sıklıkla anormal olmasından dolayı santral sinir sistemi etkilenmektedir (196). Hiperglisemi kan beyin bariyerinin işlevini ve serebral kan akımını akut olarak bozmaktadır. Buna karşın, kronik hiperglisemi serebrovasküler hastalık ve nöropati ile ilişkilendirilmektedir (196). Merkezi sinir sisteminin osmotik değişikliklerine glukoz düzeylerindeki dalgalanmaların oluşturduğu etki açık değildir. Yapılan bir çalışmada yüksek glukoz maruz kalındığında nöronal doku hasarı gözlenmiş ve bu oksidatif hasarla sonuçlanan serbest radikal üretimine bağlanmıştır (197).

S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. S100B düzeyinin beyin ve/veya kan-beyin bariyerinin patolojilerini yansıttığı ve genel olarak hasarın şiddetiyle korele olduğu ve hasar hakkında bir kestirimde bulunmamızı sağlayacak değerde olabileceği düşünülmektedir (198).

Yapılan çalışmalarda, travmatik beyin hasarı (199, 200), inme (201), subaraknoid kanama (205), şizofreni (206) ve bakteriyel menenjitli hastalar (202, 203, 221) ile hipoksik-iskemik ensefalopati ve ventrikül içi kanaması olan prematür bebeklerin (204) serum ve beyin omurilik sıvısı S100B değerlerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca Dana B. Zimmer ve ark. (19) tip 1 diyabetli hastalarda S100B düzeyini inceleyen çalışmasında; diyabetin S100B üretmeyen dokularda (iskelet kası, kalp, karaciğer ve pankreasta) S100B artışına neden olmadığı ama S100B üreten dokularda (beyin, beyaz yağ dokusu, testislerde) S100B düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Baydaş G. ve arkadaşlarının (21) yaptığı deneysel rat çalışmasında, diyabetik hale getirilen ratlar ile normal ratlar karşılaştırılmış; diyabet oluşturulan grupta glial ve nöronal hasarın belirteci olan

S100B'nin ortalama değerleri, kontrol grubundaki normal ratların S100B ortalama değerlerine göre anlamlı artış göstermiştir.

Literatürde DKA ile S100B ilişkisini inceleyen çalışmalar çok azdır ve farklı sonuçlar içermektedir. E. A. McIntyre ve arkadaşlarının (20) yaptığı olgu sunumunda serebral dem gelişen DKA vakasında S100B konsantrasyonun arttığı belirtilmiş ve DKA yönetiminde S100B'nin yararlı bir belirteç olduğuna işaret edilmiştir. Roberts JS ve arkadaşlarının (207) yaptığı çalışmada ise serebral dem gelişen DKA vakalarında S100B'nin artmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda DKA'lı hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda ortalama S100B değerleri, kontrol grubu ortalama S100B değerlerinden yüksek bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı. Bu durum hiperglisemiye bağlı hücre dışı GABA'nın düşerek genel nroinhibisyonu azaltıp nöronal hasarı arttırması (198) ve diyabete bağlı glutamat salınımı ve NMDA reseptör aktivitesinin artması ile ilişkili olabilir (208). Artan glutamata bağlı özellikle bir kalsiyum akımı oluşmakta bu da reaktif oksijen türlerini arttırıp transmembran iyon dengesizliğine yol açmaktadır. Buna bağlı olarak serbest radikaller nöron ve glial hücreler içersinde proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle sonuçlanan bir makromolekül akımını aktiflenir. Glial hücreler bu oksidatif harekete yanıt olarak S100B retirler.

Ayrıca DKA'da görülen kronik hiperglisemiye bağlı nörotransmitter sistem ile birlikte gelişmekte olan beyinde myelin oluşumunu bozulabilmektedir (131, 132). Buna bağlı olarak DKA hastalarında S100B düzeylerinde artış görülebilir.

Tedavi ncesi DKA'lı hastaların ortalama S100B değerleri, tedavi sonrası ortalama S100B değerleriyle karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tedavi ncesi ve sonrası S100B değerleri arasında istatistiksel anlamlılık olmaması nöronal dejenerasyonun devam ettiğini bize dşndrebilir.

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde sürekli olarak üretilmektedir (209). Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir (210-212). Oluşan serbest radikaller hücre harabiyetini arttırmaktadır (213). Serbest radikaller ve lipid peroksidasyon gibi oksidanların

zararlı etiklerin önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (213,214). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşinlere etki ederler ve yapılarının bozulmasına neden olurlar (215).

Yapılan çalışmalarda yüksek glukoz seviyelerine maruz kalınması sonucu oksidatif stresin geliştiği bildirilmiştir (21, 216, 217). Hiperglisemi esnasında oksidatif hasarla sonuçlanan serbest oksijen radikallerinde de bir artış meydana gelir. Bu radikaller hücre membranının lipoperoksidasyonu ve okside proteinlerin DNA hasarı yapmasıyla nöronal hücre ölümüne katkıda da bulunurlar (218). Dave GS ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda hücresel düzeyde oksidatif stresin, kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise William H. Hoffman ve arkadaşları (24) Tip 1 DM'a bağlı oksidatif stresin oluştuğu ve oluşan oksidatif strese bağlı tekrarlayan DKA ataklarının ve fetal beyin ödeminin geliştiğini belirtmişlerdir. Vantyghe MC ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada ise oksidatif stresin DKA gelişimine neden olduğu belirtilmiş ve DKA'da prooksidan MDA (malondialdehide) düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada intra uterin glukoz artışı ve ona bağlı ürünlerin artışının embriyotoksik olduğu ve oksidatif stresi arttırdığı, oksidatif stres artışının ise apoptozisi arttırdığı ve teratojen etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (216). Brownlee ve arkadaşları (27) hiperglisemi sırasında süperoksit yapımının, diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama TOS değerleri, kontrol grubundan yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı. Ayrıca tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TOS değerleri, tedavi sonrası ortalama TOS değerlerine göre yüksek ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu.

Bu durum diyabet ve DKA'da nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırması ve antioksidan savunma sistemini değiştirmesi ile ilişkilendirilebilir (197). Oksidatif strese en duyarlı

yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. DKA'da artmış oksidan stres akut metabolik bozukluk olan DKA'dan ziyade diyabetteki glukoz dengesizliği ile ilişkilendirilebilir (25).

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller / antioksidanlar denge halindedir. Diyabette ise bu denge serbest radikaller lehine bozulmuştur (28, 219). Yapılan çalışmalarda diyabette antioksidan enzimlerin arttığı veya azaldığı şeklinde raporlar vardır. Ancak diyabette kesin olarak antioksidan sistemlerde bozukluk vardır (28, 32). Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda GPx, katalaz ve GSH gibi antioksidanların değerlendirildiği bir çalışmada, diyabetli grupta antioksidanlar kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (26). Yapılan bir diğer çalışmada DKA'lı hastalarda TAS düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum DKA'dan ziyade diyabetteki glukoz dengesi ile ilişkilendirilmiştir (25). Faure P.ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada diyabetik ketoasidozlu hastalarda ölçülen antioksidanlar yine kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur.

Bununla birlikte diyabette antioksidan olan SOD düzeylerinin arttığı, değişmediği veya azaldığı şeklinde birbiriyle çelişen çalışmalarda mevcuttur (28, 30-32). Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise diyabetli hastalarda antioksidan enzim olan katalaz aktivitesinde artma olduğu saptanmıştır (28). Ancak yapılan başka çalışmalarda antioksidan enzimlerden serum katalaz, glutatyon peroksidaz , glutatyon reduktaz düzeyinin azalmış olduğu vurgulanmaktadır (28, 30, 32).

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (171, 220). Çalışmamızda total antioksidan kapasite değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası DKA'lı hastaların ortalama TAS değerleri, kontrol grubundan yüksek bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca tedavi öncesi DKA'lı hastaların ortalama TAS değerleri, tedavi sonrası gruba göre yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptandı. TAS'daki bu artış organizmanın kendisini lipid peroksidasyonundan korumak için kompensatuvar bir

mekanizmayı devreye soktuğunu düşündürmektedir (30, 32). Bu durumda DKA'lı hastalarda, artmış olan oksidanları nötralize etmek için antioksidanların yükseldiği düşünülebilir. Ayrıca DKA tablosu düzeldikten sonra bile oksidan ve antioksidanların normale gelmesi için bir süre daha geçmesi gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubunda OSİ değerleri kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı bulundu. Bu durum tedavi öncesi ve sonrası grupta, TOS ve TAS değerleri kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen TOS düzeyinin TAS'a göre rölatif olarak daha fazla artış göstermesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta TOS ve TAS birlikte birbirine oransal olarak paralel arttığı için istatistiksel olarak OSİ anlamsız saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda S100B ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu durum oksidatif hasara bağlı oluşan serbest radikal artışının nöronal doku hasarı oluşturmasına ve böylece S100B düzeyinin yükselmesi ile açıklanabilir (197). Ayrıca S100B proteini mikromolar konsantrasyonlarda RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerin artmasına neden olmaktadır (157). Böylelikle S100B artışına paralel olarak TOS ve OSİ düzeyleri yükselmektedir.

Ayrıca çalışmamızda TOS ile HCO₃ arasında negatif korelasyon mevcuttu. DKA'lı hastalarda HCO₃ değerleri düştükçe DKA tablosu ağırlaşmakta remisyon ve şeker regülasyonu gecikmektedir. Yüksek glukoz seviyelerine maruz kalınması sonucu oksidatif stres gelişmekte ve hiperglisemi esnasında oksidatif hasarla sonuçlanan serbest oksijen radikallerinde de bir artış meydana gelmektedir (21, 216, 217). Böylece HCO₃ azaldıkça TOS değerleri artmaktadır.

6-SONUÇ

Bu çalışma diyabetik ketoasidozlu hastalarda S100B, TAS, TOS ve OSİ ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda diyabetik ketoasidozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası gruplarda S100B, TOS, TAS ve OSİ kontrol grubuna göre daha yüksek ve anlamlıydı. Tedavi öncesi hastalarda tedavi sonrası gruba göre TOS ve TAS yüksek ve anlamlı saptandı. Fakat S100B ve OSİ anlamsız olarak saptandı.

Ayrıca çalışmamızda S100B ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu. TOS ile HCO₃ arasında ise negatif korelasyon saptandı.

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda, hastalığın gelişme sürecinde ve hastalık sırasında uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresin artmasına ve bu artışa bağlı gelişen nörotransmitter değişiklikler nöronal hasar belirteci olan S100B düzeyini arttırabilmektedir. Bu durum diyabetik ketoasidozlu hastalarda hiperglisemik kontrolün önemini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Christopher T. Kod, Elizabeth R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus Endocr Review. Diabetes 2008; 29: 494-511.
- 2- Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology.4th edition 2004; 611–51.
- 3- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of DM. Diab. Care 2004;27, 5-10.
- 4- Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. Diabetologia 1993; 36 : 329-34.
- 5- Holmes CS. Neuropsychological profiles in men with insulindependent diabetes. J Consult Clin Psychol 1986; 54 : 386–89.
- 6- Becker DJ, Ryan CM. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children, Trends Endocrinol Metab 2000; 11:198–202.
- 7- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the developmental progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329:977-86.
- 8- Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1diabetes mellitus in childhood. Child Neuropsychol 2004; 10:36-52.
- 9- R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. Biochim Biophys Acta. 1999; 1450: 191 – 231.
- 10- Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B(beta) inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca²⁺-dependent manner. Protein Sci. 1998 Mar;7(3):794-8.
- 11- Scotto C, Deloulme JC, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. Mol Cell Biol. 1998 Jul;18(7):4272-81.
- 12- Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A, J Trauma. S-100 serum levels after minor and major head injury. 1998 Oct;45(4):765-7.

- 13- Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR et al. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):61-7.
- 14- Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):97-108. Review.
- 15- Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res*. 1991;373:133-52. Review.
- 16- Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 614–32.
- 17- Donato R. Intracellular and extracellular roles of s100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 540–51.
- 18- Heinzmann WC, Fritz G, Schafer BW, Schoter WB. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Front Biosci*. 2002; 7: 1356–68.
- 19- Zimmer DB, Chessher J, Wilson GL, Zimmer WE. S100A1 and S100B expression and target proteins in type 1 diabetes. *Endocrinology*. 1997 Dec;138(12):5176-83.
- 20- EA McIntyre, HD Ebrehe, S. Perros. Cerebral oedema complicating. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2000; 17: 807-9.
- 21- Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 67–71.
- 22- Andreoli SP III. Pancreatic involvement in the hemolytic uremic syndrome New York: Marcel Dekker, Inc. 1992: 131-41.
- 23- Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed., New York : Marcel Decker inc, 2005: 276-85.
- 24- Hoffman WH, Siedlak SL, Wang Y, Castellani RJ, Smith MA. Oxidative damage is present in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2011 Jan 19;1369:194-202.
- 25- Vantuyghem MC, Balduyck M, Zerimech F, Martin A, Douillard C, Bans S. et al. Oxidative markers in diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest*. 2000 Dec;23(11):732-6.

- 26- Dave GS, Kalia K. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2007 May 30;53(5):68-78.
- 27- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-20.
- 28- Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 2003. 21: 291-6.
- 29- Faure P, Corticelli P, Richard MJ, Arnaud J, Coudray C, Halimi S, et al. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem*. 1993 May; 39(5):789-93.
- 30- Abou-Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 346 (2004) 161–70 .
- 31- Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry* 34 (2001) 65–70.
- 32- Komosin´ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 68 (2005) 207–16
- 33- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2005;28:37-42.
- 34- Silink M. Childhood Diabetes: A Global Perspective. *Horm Res* 2002;57:1-5
- 35- Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1 diabetes: *Immunol Rev*. 2005;204:232-49
- 36- Sodeman WA, Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vak. Türkiye Klinikleri yayınevi. Ankara 1992, Cilt 2.
- 37- Hatemi H: Diabetes mellitus tarihçesi. *Aktüel Tıp dergisi* 1996;7:497–499
- 38- Erdoğan G: Diabetes mellitusun tedavisi 1. Baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
- 39- Sperling MA, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1947-72
- 40- Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 16th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 973-1059.

- 41- Lifshitz F Pediatric Endocrinology Fourth edition University of Miami School of Medicine 2003 (5) – 25/27: 611 – 80
- 42- Foley TP, Abbasi V, Copeland KC, Draznin MB.: Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. N Engl J Med 1994;330-466.
- 43- Warram JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus. 13th Ed, Baltimore: 1994: 201-15.
- 44- Bilginturan N. Tip 1 Diabet etyopatogenezi. 3. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998: 24-32.
- 45- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. Diabetologia 1995; 38:523-30.
- 46- Emery LM, Babu S, Bugawan TL, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS et al. Newborn HLA -DR , DQ genotype screening: age and ethnicity specific type 1 diabetes risk estimates . Pediatr Diabetes 2005 ; 6, 136-44
- 47- Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Gleason RE, Kaldany A, Garovoy MR. Type 1 diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progressive beta cell dysfunction. Ann Int Med 1983; 99:320-6.
- 48-. Eisenbarth GS: Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Ed., USA: Joslin Diabetes Center, 2005: 399-424.
- 49-. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 30 2007. (Suppl.1):42–7,
- 50- Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (Eds), Pediatrik Endokrinoloji (1th edition) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara; 2003: 415–57.
- 51- Bideci A., Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:112-16.
- 52- EURODIAB ACE Study Group, Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe Lancet 2000;355:873–76.
- 53- Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-46.
- 54-. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Pediatric Diabetes, 2006; 7:343-51.

- 55- Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus *Endocr Rev. Diabetes* 2008; 29: 494-511.
- 56- Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan ça_ı diyabet grubu. Çocukluk ve adölesan çağı tip 1 diyabet mellit, 1997: 1-89
- 57- Kyvik KO, Green A, Beck-niesan H. Concordance rates insülin dependent diabet mellitus: apopulation based study of young danis twins. *Br J Med* 1995; 311:913-7.
- 58- Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258:651-3.
- 59- Khalil I, d'Auriol L; Gobet M . A Combiation of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HKLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus . *J Clin Invest* 1990; 85:1315.
- 60- Dorman J, La Porte R, Stane R, Trucco M: Worlwide differences in incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA. DQ beta chain *Proc. Natl Acad Sci: USA* 1990;87:73-7
- 61- Schlosser M , Koczwar K , Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R et al. In insulin autoantibody – positive children from the general population , antibody affinity identifies those at high and low risk . *Diabetologia* 2005 ; 48 (9) 1830 2.
- 62- Tun RYN, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA et al. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. *BMJ.* 1994; 308: 1063-8.
- 63- Alemzadeh R , Wyalt DT in *Diabetes Mellitus in Children* .Behrman RE ,Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*.Saunders, Elseiver Science ,2000; 583 :1947-68.
- 64- ISPAD. Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. <http://www.ispad.org>.
- 65- Atkinson MA, Macleren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N.Eng.J Med* 1994; 331:1428-33.
- 66- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9.
- 67-. Pak CY, Eun HM, Mc Arthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 2:1-4.
- 68- Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. 1947–72.

- 69- Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identifications of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. *Diabetes* 1994; 43:975- 86.
- 70- Kjaere K, Hagen C, Sando SH. Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:524-9.
- 71- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr. Clin. North Am.* 2005; 52:1553-78.
- 72- Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 411-26.
- 73- Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, et al. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 2002; 51: 2568–71.
- 74-. Kostraba JN. What can epidemiology tell USA about the role of infant diet in the etiology of IDDM? *Diabetes Care*, 1994; 7: 87-93.
- 75- Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen Tand Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research*, 1996; 40: 276-9.
- 76- Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000; 66:1501-7.
- 77- Thomas F, Roe, Gertrude C. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 1991; 8:178-82.
- 78-. Couper JJ, Larbe CF, Byrne GC. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with IDDM. *Diabet Med* 1997; 149:766-771.
- 79- Yüksel B. İnsüline bağımlı Diabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda kronik komplikasyonların erken göstergeleri. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 21-24 Ekim 1998.
- 80- Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen Tand Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research* 1996; 40: 276-9.
- 81- Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am. J. Clin Nutr.*,1987; 45: 887-995.
- 82-. Özalp , Tuncer M, Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997; 18: 1-48.
- 83-. Karann C, Levitt P, Young C. Insulinopenic diabetes after rodenticide (vacor) ingestion. *Diabetes*, 1980; 29:271-5.

- 84- Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatric Endocrinology* . 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker inc, 1996: 583-98.
- 85- Güler Ö, Teker Z. Tip 1 diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid, ve diğer parametrelerle ilişkisi. Ç.Ü.T.F. Uzmanlık tezi, Adana, 2001.
- 86- Dahlquist G. The etiology of the type 1 diabetes. An. Epidemiological perspective. *Acta Pediatr suppl.*, 1998; 425: 5-1082.
- 87-. Bhatia V, Wolsdorf J. Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and causative factors. *Pediatric* 1991; 88:1187-93.
- 88- Genuth SM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Current Therapy Endocrinol Metab* 1994; 5 : 400.
- 89- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395–403.
- 90- Sperling MA. Diabetes Mellitus. In. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. (ed Sperling MA). Saunders. Elsevier Science. Philadelphia, 2002; p. 323–366.
- 91-. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 1993; 309:159-64.
- 92- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16. edition Philadelphia 2000 : (25) – 6 ; 1767 – 92.
- 93- WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99, 2. 1999. Geneva.
- 94- Prepared by the Australasian Pediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing Clinical practice guidelines 2005. Type 1 diabetes in children and adolescents.
- 95- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 30,4–41, 2007.
- 96- Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:495-501.
- 97- Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7.341–2.

- 98- Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427–49.
- 99-American Diabetes Association: Insulin Administration. Diabetes Care, 27 (Suppl.1):106–107, 2004.
- 100- Yetkin İ. İnsülin Tedavi İlkeleri. Türk Diyabet Yıllığı 2002–2003. 55 68, Türk Diyabet Cemiyeti Yayını, İstanbul, 2003.
- 101- İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavisinde Genel Prensipler. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi.1 (3): 180–97, 2003.
- 102- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1999; 22 (s01):5 -19.
- 103- Silverstein J. et al. Care of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Diabetes Care, 2005;28 (1):186–212.
- 104- Slama G. Type 1 Diabetes: An Overview. In Textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd edition, Blackwell Publishing, 2003;3, 1–3,17.
- 105- De Block, DeLeeuw IH, Vertommen JFF, Roman RPA, DuCaju MVL et al. thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes, 2001;126:236-41.
- 106- Kavaklı A. Pek H. Bahçecik N. Çocuk Hastalıkları Hemşireliği. 2. Basım, Yüce Reklâm Yayım/ Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1998. 102–119,
- 107- Olgun N. Gedik S. Diyabet Tedavisinde Evde Glisemi ve Glikozüri Takibi. Aktüel Tıp Diyabet Forumu, 2003. 8 (2): 25–9,
- 108- Goldstein D.E., Little R.R.,Lorenz R.A.,Malone J. I., Nathan D.,Peterson C.M. et al.: Tests of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care, 2004. 27 (7):1761–1773.
- 109-. Daneman D. Diabetes related mortality.Diabetes Care 2001; 24: 801-2.
- 110- Hatun Ş., Çizmecioğlu F., Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (Derleme).2006;49:50–9
- 111- Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. Pediatr Crit Care Med 2004;5: 427–33.
- 112- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 113: 133–140.

- 113-. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child 1996; 75: 410–5.
- 114- Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2005; 6: 79–83.
- 115-. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 DM. Diabetic med 1994; 11: 182–7.
- 116- Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri The epidemiological features of insulin dependent diabetes mellitus in children living in West Black Sea Region Türk Pediatri Arşivi 2003; 38: 216–22.
- 117- Kaufman F. Çocuklarda Diyabetik ketoasidoz. In: Lebovitz HE (Ed).Diabetes Mellitus ve ilgili Sorunların Tedavisi. (Türkçe Çevirisi; Halil Sağlam, Çeviri Editörü İlhan Satman) Dördüncü Baskı.; 2005.
- 118- Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph ‘s Pediatric’s textbook 21’st edition University of California 2002. 24.
- 119- Rosenbloom AL, Hanas R: Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. Clin Pediatri, 1990; 35:261-66.
- 120- Glaser NS, Wooton – Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Diacarlo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2004; 145 (2) : 164 – 71.
- 121- Brown TB. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? Emerg Med J 2004; 21: 141 – 4.
- 122- Alaghebandana R, Collinsa KD, Newhookb NA, MacDonalda D. Child-hood type 1 diabetes mellitus in Newfoundland and Labrador, Canada 2006,74 (1); 82–9.
- 123- Rewers A, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA 2002; 287:2511-8.
- 124-. Bryden KS, Peveler RC, A. Stein A. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2001; 24:1536-40.

- 125- Corbitt JR. Cognitive organization for words and colors as related to reading ability level: A developmental approach. *Dissertation Abstracts International* 1977; 38:450.
- 126-. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 y after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010.
- 127- Holmes CS, Dunlap WP, Chen RS, Cornwell JM. Gender differences in the learning status of diabetic children. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:698–704.
- 128-. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? the diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:289-97.
- 129-. Ryan C, Becker D. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: risk factors, cognitive function, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:883-900.
- 130- Hershey T, Lillie R, Sadler M, White NH. Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:740-50.
- 131- Northam E, Anderson P, Werther G, Warne G, Andrews D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1999; 22:1438-44.
- 132- Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:803-10.
- 133- Dahlquist G, Kalen B. School performance in children with type 1 diabetes-a population-based register study. *Diabetologia* 2007; 50:957-64.
- 134- Sandler SJ, Figaji AA. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Child nervs syst.* 2010; 26: 205-13
- 135- Mikonen. Seizure: S100B levels in febril seizures. *European Journal of Epilepsy* Volume 21 Issue 2, Pages 2012; 144-6.
- 136- Rocha AB, Schneider RF, Grivicich I et al. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1234–42.
- 137- S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov et al. The structure of human trichoyaline. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 1264–9.

- 138- R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball et al. Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.
- 139- L.C. Stanley, C. Ling, L. White et al. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 86: 7611–9.
- 140- N. Pozdnyakov, A. Margulis. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry.* 1998; 37: 1070–8.
- 141- K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn et al. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 81: 3622–5.
- 142- D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik. Identification of a molecular target for the calciummodulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 1996; 261: 1142–8.
- 143- G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience.* 2000; 99: 773–83.
- 144- R.R. Rustandi, D.M. Baldisseri, D.J. Weber. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol.* 2000; 7: 570–4.
- 145- Adami C, Sorci G, Blasi E et al. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
- 146- Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *Biol Chem.* 1992; 267: 9689–94.
- 147- Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R et al. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic ischemic encephalopathy in asphyxiated full term infants. *Crit care med.* 2004; 32: 131–6
- 148- Routsis C, Stamataki E, Nanas S et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock.* 2006; 26: 20–4.

- 149- S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.* 1995; 677: 167–70.
- 150- Y. Iwasaki, T. Shiojima, M. Kinoshita. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 7–12.
- 151- K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger et al. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res.* 1997; 753: 196–201.
- 152- B.S. O’Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng et al. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol.* 1997; 67: 197–206.
- 153- R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno et al. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia.* 1999; 27: 275–81.
- 154- R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger et al. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 88: 3554–8.
- 155- J.G. Sheng, R.E. Mrak, S.W.T. Griffin. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 285–90.
- 156- L.A. Pen, C.W. Brecher, D.R. Marshak. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res.* 1995; 34: 118–26.
- 157- H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci et al. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem.* 2000; 275: 40096–105.
- 158- S. Fulle, T. Pietrangelo, M.A. Mariggio et al. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺ binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol.* 2009; 85: 243–53.
- 159- R. Donato. S100B multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Bio Chem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.

- 160- Nagdyman N, Komen W, Ko HK et al. Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502-6.
- 161- Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097–104.
- 162- Tskitishvili E, Komoto Y, Tema-Asano K et al. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755–61.
- 163- Marks A, O’Hanlon D, Lei M et al. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res.* 1996; 36: 343–8.
- 164- Florio P, Marinoni E, Di Iorio R et al. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006; 118: 747–54.
- 165- Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76–9.
- 166- Wiesmann M, Wandinger KP, Eckhoff D et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 1508–11.
- 167- Rothermundt M, Wiesmann M, Missler U et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord.* 2001; 66: 89–93
- 168- Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ et al. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology.* 2001; 44: 88–90.
- 169- Staroverov VN, Davidson ER. Distribution of effectively unpaired electrons. *Chem Phys Lett* 2000; 330: 161-8.
- 170- Baykal Y, Gök F, Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom.* 2002; 14: 94-100.
- 171- Minnet C. Çocukluk Çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2006

- 172- Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research*. 2002; 51: 571-8.
- 173- Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 327; 103-7.
- 174- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi*. 1997; 4: 92-5.
- 175- Jensen SJ, Oxidative stres and free radicals. *Journal of Molecular Structure*. 2003; 666: 387-92.
- 176- Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayımları. 1995; 11: 42-5.
- 177- Kılınç K, Kılınç A, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 33: 110-8
- 178- Yamamoto Y. Role of active oxygen species ant antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*. 2001; 27: S1-4
- 179- Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med*. 1998; 9: 315-25.
- 180- Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1997; 39: 749-65
- 181- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112–9.
- 182- McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26:351–357.
- 183- Bowry VW, Mohr D, Cleary J et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in obiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1995; 270: 5796-863.
- 184- Diabetes Mellitus and Oxidative Stres (Review article) *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem]* 2006; 31 (2); 51–56.
- 185- Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*. 2002; 27: 483- 6.

- 186- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46: 14–18.
- 187- Serbest oksijen radikalleri-1: Vücuttaki antioksidan sistemler Türk aile hekimliği dergisi 1999; 3 (1-2): 5-11
- 188- Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77:89-98.
- 189- Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872-879.
- 190- Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1999; 119: 109-111.
- 191- Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005; 74: 10-3.
- 192- Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 175-83.
- 193- Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991; 29: 292-296.
- 194- 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), 145-52.
- 195- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103–11.
- 196- McCall A, Figlewicz D. How does diabetes mellitus produce brain dysfunction? *Diabetes Spectrum* 1997; 10:25–31.
- 197- Baynes JW, Thorpe SR (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
- 198- Ettinger A, Laumark AB, Ostrott RM, Brundell J, Bamgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of s100b protein in whole blood. *Ann Thoracic Surgeons* 1999; 68 (5).

- 199- Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj.* 2000; 14(12):1047-55.
- 200- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke.* 2000; 31(11):2670-7.
- 201- Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62(7):1130-4.
- 202- Duke T, Curtis N, Fuller DG. The management of bacterial meningitis in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(8):1227-40.
- 203- Murayama T, Takahashi A, Asano T, Kato K. Elevated levels of the alpha subunit of GTP-binding protein Go in cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders. *J Mol Neurosci.* 1989; 1(1):27-32.
- 204- Gazzolo D, Vinesi P, Bartocci M, Geloso MC, Bonacci W, Serra G. et al. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J Neurol Sci.* 1999; 170(1):32-5.
- 205- Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejean L, Colonne C et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008; 36(8):2267-73.
- 206- Rothermundt M, Falkai P, Ponath G, Abel S, Bürkle H, Diedrich M. et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(10):897-9.
- 207- Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med.* 2006 34(8):2217-23.
- 208- Gupta M, Singh J, Sood S, Arora B. Mechanism of antinociceptive effect of nimodipine in experimental diabetic neuropathic pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 49–52.
- 209- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158;1042-6.
- 210- Engin A, Altan N, Isik E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D.* 2005;6(1):35-40.

- 211- Yardim-Akaydin S, Sepici A, Ozkan Y, Simşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):61-4.
- 212- Sies H, de Groot H. Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicol Lett* 1992;64:547-51.
- 213- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1990;9(6):515-40.
- 214- Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol.* 1995;49(10):1341-8.
- 215- Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000 Jul;109(1):33-44.
- 216- Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 509-14.
- 217- Kaneko K, Nakamura A, Yoshida K, Kametani F, Higuchi K, Ikeda S. Glial fibrillary acidic protein is greatly modified by oxidative stress in aceruloplasminemia brain. *Free Radic Res* 2002; 36: 303–6.
- 218- Hawkins CL, Davies MJ. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1504: 196– 219.
- 219- Memişoğulları R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2004. 18: 193–7.
- 220- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry.* 2005; 47: 119-29.
- 221-Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(5):303-8.

