

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

**DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE SERUM S100B PROTEİN DÜZEYİ**  
**VE TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ersin KESKİN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK**

**ŞANLIURFA**

**2013**

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

**DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE SERUM S100B PROTEİN DÜZEYİ VE TOTAL  
OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ersin KESKİN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK**

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21.06.2012 tarih ve 12081 proje numarasıyla desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C.Dost ZEYREK'e, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd Doç.Dr. Yeşim OYMAK'a, Yrd Doç.Dr. Mustafa ÇALIK'a, Yrd. Doç. Dr. Erdal EREN'e ve Yrd. Doç. Dr. Bülent KOCA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY, Araş. Gör. Selçuk AKIN, Biyolog Abdullah TAŞKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımında ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ersin KESKİN

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

|   |     |
|---|-----|
| <b>TEŞEKKÜR</b>   | I   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>  | II  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>  | IV  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>  | V   |
| <b>KISALTMALAR</b>  | VI  |
| <b>ÖZET</b>   | VII |
| <b>SUMMARY</b>  | IX  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>   | 1   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | 3   |
| <b>2.1. Diabetes Mellitus</b>   | 3   |
| <b>2.1.1. Tip 1 DM</b>  | 5   |
| <b>2.1.2. Tip 2 DM</b>  | 5   |
| <b>2.1.3. Gestasyonel Diabetes mellitus ( GDM )</b>                                     | 6   |
| <b>2.1.4. Gebelikte Diabet Tanısı</b>   | 7   |
| <b>2.1.5. Tarama</b>  | 8   |
| <b>2.1.6. Tanı</b>  | 10  |
| <b>2.1.7. Diabetik Anne Bebeği</b>  | 11  |
| <b>2.1.8. Diabetik Anne Bebeğinin Sorunları</b>   | 11  |
| <b>2.1.9. Diabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Metabolik Bozukluklar</b>       | 13  |
| <b>2.1.9.1. Respiratuvar distres</b>  | 14  |
| <b>2.1.9.2. Yapısal Kardiyak Malformasyonlar</b>  | 15  |
| <b>2.1.9.3. Konjenital Anomaliler</b>   | 16  |
| <b>2.1.9.4. Hematolojik bulgular</b>  | 18  |
| <b>2.1.9.5. Hipokalsemi-hipomagnezemi</b>   | 18  |
| <b>2.1.9.6. Hipoglisemi</b>   | 19  |
| <b>2.1.10. Diabetik anne bebeğine yaklaşım</b>  | 20  |
| <b>2.2. S-100 Proteinler</b>  | 21  |
| <b>2.2.1.S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri</b>                            | 22  |
| <b>2.2.2. S-100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri</b>                          | 22  |
| <b>2.3. Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi</b> | 26  |
| <b>2.3.1. Serbest Radikaller</b>  | 28  |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.3.2. Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )      | 29        |
| 2.3.3. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )      | 29        |
| 2.3.4. Hidroksil Radikali (HO <sup>·</sup> )                   | 30        |
| 2.3.5. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri | 30        |
| 2.3.5.1. Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu)     | 31        |
| 2.3.5.2. Proteinlere Etkisi                                    | 32        |
| 2.3.5.3. Nükleik asitlere Etkileri                             | 32        |
| 2.3.5.4. Karbonhidratlara Etkileri                             | 33        |
| 2.3.6. Antioksidan Mekanizmalar                                | 33        |
| 2.3.6.1. Enzim Olan Antioksidanlar                             | 34        |
| 2.3.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)                           | 34        |
| 2.3.6.1.2. Katalaz   | 35        |
| 2.3.6.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)                       | 35        |
| 2.3.6.1.4. Glutatyon-S-Transferaz (GST)                        | 36        |
| 2.3.6.1.5. Glutatyon Redüktaz (GR)                             | 36        |
| 2.3.6.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz                       | 37        |
| 2.3.6.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar                          | 37        |
| 2.3.6.2.1. Glutatyon (GSH)                                     | 37        |
| 2.3.6.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)                           | 37        |
| 2.3.6.2.3. Vitamin E (Tokoferol)                               | 38        |
| 2.3.6.2.4. β Karoten   | 38        |
| 2.3.6.2.5. Seruloplazmin                                       | 39        |
| 2.3.7. Total Antioksidan Kapasite                              | 39        |
| 2.3.8. Oksidatif Stres   | 39        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD</b>                                    | <b>41</b> |
| 3.1. Yöntem  | 42        |
| 3.1.1. Toplam Antioksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TAS)        | 42        |
| 3.1.2. Toplam Oksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TOS)            | 42        |
| 3.1.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü (OSİ)                    | 43        |
| 3.1.4. S100B Protein Düzeyi Ölçümü                             | 43        |
| 3.2. Yapılan İstatistiksel Analizler                           | 43        |
| <b>4. BULGULAR</b>   | <b>44</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>                                    | <b>51</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>  | <b>56</b> |

**TABLO LİSTESİ****SAYFA NO**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Diabetes mellitusun etiolojik sınıflandırması                    | 4  |
| <b>Tablo 2.</b> Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitusun bazı özellikleri              | 6  |
| <b>Tablo 3.</b> Diabetik anne çocuklarında sık karşılaşılan sorunlar             | 12 |
| <b>Tablo 4.</b> Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Değerlendirmesi           | 8  |
| <b>Tablo 5.</b> 100 g OGTT tanı kriterleri                                       | 10 |
| <b>Tablo 6.</b> S100 Protein ailesi ve genel etkileri                            | 24 |
| <b>Tablo 7.</b> Oksijen türevi bileşikler  | 29 |
| <b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol gurubunun demografik bilgileri                  | 47 |
| <b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol guruplarının Oksidatif stres ve S100B düzeyleri | 48 |

## ŞEKİLLERİN DİZİNİ

## SAYFA NO

|   |          |
|---|----------|
| <b>Şekil 1.</b> S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2)<br>ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler | 12<br>32 |
| <b>Şekil 2.</b> Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları  |          |
| <b>Şekil 3.</b> Diabetik Anne Bebegi ve kontrol gurubunda S100B düzeyleri   | 48       |
| <b>Şekil 4.</b> Diabetik Anne Bebegi ve kontrol gurubu TOS degerleri  | 49       |
| <b>Şekil 5.</b> Diabetik Anne Bebegi ve kontrol gurubu OSİ degerleri  | 50       |
| <b>Şekil 6.</b> Diabetik Anne Bebegi ve kontrol gurubu TAS degerleri  | 51       |

## KISALTMALAR

**ACOG** : American College of Obstetricians and Gynecologists

**AH** : Alzheimer Hastalığı

**BOS** : Beyin omurilik sıvısı

**DM**: Diyabetes mellitus

**DAB**: Diyabetik anne bebeği

**ECLIA**: Elektrokemiluminisans

**GDM**: Gestasyonel diabetes mellitus

**GH**: Growth hormon

**GK**: Glukokortikoidler

**GR**: Glutatiyon Redüktaz

**GSH**: Glutatiyon

**GSH-Px**: Glutatiyon Peroksidaz

**GST**: Glutatiyon S Transferaz

**HO<sup>•</sup>**: Hidroksil

**HO<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Hidrojen Peroksit

**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>**: Süperoksit Redikali

**OS**: Oksidatif Stres

**OSİ**: Oksidatif Stres Endeksi

**PG**: Fosfatidilgliserol

**PGI<sub>2</sub>**: Prostaglandın I 2

**RAGE**: İleri reseptör glikasyon ürünleri

**RDS**: Respiratuvar distres sendromu

**SP-A**: Surfactan associated protein

**SGA**: Small for gestatinoal age

**SOD**: Süperoksit Dismutaz

**SOR**: Serbest oksijen Radikali

**IGF**: İnsülin like growth factor

**IL1 $\alpha$** : İnterlökin alfa

**İFN**: İnterferon

**İ.V.** : İntrevenöz

**İUBG**: İntrauterin gelişme geriliği

**NEFA**: Esterifiye olmamış yağ asitleri



## ÖZET

# DIABETİK ANNE BEBEKLERİNDE SERUM S100B PROTEİN DÜZEYİ VE TOTAL OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Ersin KESKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız; diyabetik anne bebeğinde S100B proteini düzeyi ve oksidan-antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

S-100B proteini esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunan astrosit adı verilen hücreler tarafından üretilir. Nöronlar üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren kalsiyum bağlayıcı peptittir. Nanomolar konsantrasyonlarda nöronun fazla gelişimini uyarırken ekstraselüler mikromolar konsantrasyonlarda ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozisi indükler. Nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda S100B proteininin seviyesi artar. Ayrıca beyin hasarında da beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır.

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak ifade edilmektedir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya 58 Diabetik Anne bebeği tanısı alan hastalar ile Kontrol grubu için 45 normal sağlıklı annenin sağlıklı bebekleri çalışmaya alındı Tetkikler için periferik venöz kan ilk 72 saat içinde alınıp, ayrılan serumunda TAS, TOS ve oksidatif durum Erel metodu (Erel, Megatıp, Gaziantep, Türkiye) çalışıldı. Kandaki protein S100B düzeyi ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Diabetik Anne Bebeklerinde S100B, TOS seviyeleri ve oksidatif stres indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p < 0,023$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Serum TAS seviyelerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ( $p$

=0,446). Hasta grubunda S100B ile TOS arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,471$  ,  $p=0,001$ ).

Hasta grubunda S100B ile OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,400$ ,  $p=0,004$ ).

**Sonuç:** Diabetik Anne Bebeklerinde S100B, TOS ve OSİ kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubunda S100B ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç ile yüksek S100B değerinin beyin hasarına yol açabileceği ifade edilebilir. Bu sonuç aynı zamanda Diabetik Annelerin Hiperglisemik kontrolün Diabetik Anne Bebekleri üzerinde ne kadar önemli olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik anne bebeği, S100B proteini, oksidatif durum, TAS, TOS.

## SUMMARY

### EVALUATION OF S100B PROTEIN LEVELS AND TOTAL OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE CAPACITY IN INFANTS OF DIABETIC MOTHERS

ERSİN KESKİN, MD

Department of Pediatrics, Medical Specialization Thesis

**Objective:** The objective of this study was to determine the relationship between levels of S100B protein and oxidative-antioxidative systems in infants of diabetic mothers.

S100B protein is mainly synthesized by the astrocytes of the central nervous system. This is a calcium binding peptide with paracrine and autocrine effects on the neurons. It stimulates neuronal development at nanomolar concentrations and triggers the expression of pro-inflammatory cytokines and induces apoptosis in micromolar concentrations. Levels of S100B protein is increased in neurodegenerative, inflammatory and psychiatric diseases. Additionally, its levels are increased in cases of brain injury secondary to its passage into the cerebrospinal fluid (CSF) and blood.

Oxidative stress might be defined in simple terms as the imbalance between anti-oxidative defence of the body and free radical production responsible from peroxidation of lipid layer of cells.

**Method:** In this study has admitted 58 infants of diabetic mothers and 45 healthy children as a control group. Measurement of serum S100B was measured by ELISA kits. TAS, TOS and oxidative status has studied at peripheral venous blood by EREL ASSAY method using commercial available kits (Erel, Megatıp, Gaziantep, Turkey). In this study, statistical analyzes were performed using SPSS 11.5 and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Diabetic mothers baby's S100B, TOS levels and oxidative status index were significantly higher thoseal the control group. (respectively  $p < 0,023$ ,  $p < 0,001$  ,  $p < 0,001$ ). Serum TAS levels was not different from the control group ( $p = 0,446$ ). Corelations was detected between S100B and TOS levels at patients groups. Also corelations was detected between S100B and OSI levels at patients groups.

**Conclusions:** In diabetic mothers baby S100B, TOS and OSI were higher those al the control group. A positive correlation was determined between S100B and TOS in groups of patients. However, In the group of patients was determined a positive correlation between S100 B and OSI levels. Based on previous work, with the result that the value of high-S100B can lead to brain damage that can be expressed. This result also shows how important of mother diabetic hyperglycemic control on babies of diabetic mothers.

**Keywords:** Infant of diabetic mother, S100B protein, oxidative-antioxidative system

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada bölgemizde diyabetik anne bebeklerinde (DAB) nöronal hasarı belirlemek için serum S100B proteini ile diyabetik anne bebeklerinde Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitelerinin Değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Diabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden insulin sekresyonu azlığı veya insulinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar.

DAB'lerinde; makrozomi ve ona bağlı doğum travmaları, respiratuvar distres sendromu, geçici taşipne, hipertrofik kardiyomyopati, hiperbilirubinemi, polisitemi, renal ven trombozu, konjenital anomalilerin yanı sıra hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi metabolik bozukluklar görülmektedir (1).

Hiperglisemi ve buna bağlı olarak oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin değişik kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır (2,3).

S100 proteini, omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden olup EF-eL tipi ve multijenik bir ailedir. S100B bir asidik protein olup sinirsel gelişim, farklılaşım ve beyin onarımında önemli bir faktördür. S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Sekrete edilmiş glial S100B' ler konsantrasyonlarına bağlı olarak uyarıcı ya da toksik etki gösterirler. Nanomolar konsantrasyonlarda S100B nöronun fazla gelişimini uyarır. Aksine, extraselüler S100B' nin mikromolar seviyelerinde ise, proinflamatuvar stokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. S100B proteini, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır. S100B proteinin seviyesi BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir. Bununla birlikte

plazmadaki değerleri özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde önemli bir belirteçdir (4-6).

S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynar (7).

S100 protein ailesi kalsiyum bağlayan proteinlerin en genişi olup 20'ye yakın alt grubu tanımlanmıştır. S100B'nin son zamanlarda tespit edilen bir yüzey reseptörüne bağlanarak sinyal mekanizmalarını başlattığı düşünülmektedir. S100 proteinin romatoid artrit, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi ciddi hastalıklarla yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (7). S100B proteinin düşük düzeyde nöroprotektif, yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır. S100B proteinin anne sütünde de bulunması nöroprotektif etkisini desteklemektedir (8).

Alzheimer hastaların(AH)'da da yapılan çalışmada serum S100B proteini seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda S100B proteini beyin hasarlarında kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyolojik belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır (9, 10).

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (11, 12).

Bu alışmada DAB ile sağlıklı kontrol gurubu arasında S100B proteini düzeyi ile oksidan-antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

Diyabet ile ilgili en eski kayıtlar Milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papiruste bulunmuştur. Bu papiruste, şeker hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir (13).

Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama, ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (13).

DM, kronik hiperglisemi ile seyreden, insulin sekresyonu azlığı veya insulinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda, zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar (14).

DM, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Son olarak 2005 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından şu şekilde sınıflanmıştır (15) (Tablo 1).

**Tablo1.** Diabetes mellitusun etyolojik sınıflandırması

|  |
|--|
| <p>I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan beta-hücre harabiyeti )</p> <p>A. İmmün kaynaklı</p> <p>B. İdiyopatik</p> <p>II. Tip 2 DM (insülin direncine bağlı relatif insülin yetmezliği veya insülin sekresyonunda defekt)</p> <p>III. Diğer spesifik tipler</p> <p>A. Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar</p> <p>B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar</p> <p>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <p>D. Endokrinopatiler</p> <p>E. İlaç ve kimyasal maddelerin indüklediği diyabet</p> <p>F. İnfeksiyonlar</p> <p>G. İmmün kaynaklı diyabetin sık görülmeyen formları</p> <p>H. Diyabetin bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar</p> <p>IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</p> |
| <p>Herhangi bir tipteki diabetes mellituslu hasta, hastalığın bir döneminde insülin gereksinimi duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez.</p>  |



### **2.1.1. Tip 1 DM**

Daha önceleri insulin bağımlı diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan bu durum genellikle pankreas beta-hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Hastaların yaklaşık %85-90'ında iskelet hücrelere, insuline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikolar saptanır. Bazı HLA tipleri tip1 diyabet için genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalık genellikle insulinin tam eksikliği ile seyrederek ve insulinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir (16,17,18). Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0.1-0.4 arasında değişmektedir.

### **2.1.2. Tip 2 DM**

Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini bu grup oluşturur (15). Anormal insulin salınımı ve hedef dokularda insulin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve obesiteye bağlı periferik insulin direncinin beta-hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insuline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür (Tablo 2'de tip1 ve tip 2 DM bazı özellikleri karşılaştırılmıştır.) (19).

**Tablo 2.** Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitusun bazı özellikleri

| Özellik           | Tip1 ( insuline bağımlı ) | Tip 2 ( insulinden bağımsız ) |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Başlangıç yaşı    | Genellikle < 40           | > 40                          |
| Habitus           | Normal-Zayıf              | Obez                          |
| Plazma İnsulin    | Düşük–Yok                 | Normal – Yüksek               |
| Akut komplikasyon | Ketoasidoz                | Hiperosmolar koma             |
| İnsulin tedavisi  | Yanıt verir               | Yanıt verir/ cevapsız         |
| Sulfonüre         | Cevapsız                  | Yanıt verir                   |

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

İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glikoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insulin veya diyet tedavisi alması ile veya glikoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glikoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz ( 14, 15, 20-22).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7' si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (20).

GDM, genellikle ilerleyen gebelik haftalarında görüldüğü için gebeliğin ilk trimesterinde görülen diyabet, overt (aşikar) diyabet olarak kabul edilir. Diabetik annelerin % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur (23). Pregestasyonel diyabetin de % 8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşturur (24). Her ne kadar gestasyonel diyabet doğumdan sonra kaybolursa da GDM'li kadınların %30'u 7-10 yıl içinde diyabet veya bozulmuş glikoz intoleransı tanısı alır (25).

GDM'li anne bebeği, erken yaşlarda obezite gelişimi, bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabet riski altındadır (26). GDM' nin sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak %60-90 arasındadır (27).

#### **2.1.4. Gebelikte Diabet Tanısı**

Gebelikte saptanan değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransının çok büyük bir çoğunluğunu gestasyonel diabetes mellitus oluşturmaktadır. GDM ilk kez gebelik sırasında başlamış veya saptanmış olan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Şüphesiz, gestasyonel diabetli bazı kadınların daha öncesinde tanı konulmamış glukoz intoleransı vardır. Özellikle 24. gebelik haftasından önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınların gebelik çıktıkları klas B ile F-R arasında olan kadınlarla benzerdir. Erken gebelik haftalarında saptanan hiperglisemi aynı zamanda HbA1c yüksekliği ile beraberse hasta pregestasyonel diabet kabul edilmelidir (19, 28). GDM gebeliğin diabetojenik etkisinin bariz bir şekilde açığa çıktığı gebeliğin ikinci yarısında araştırılır.

### 2.1.5. Tarama

Yıllardır devam eden araştırmalara rağmen, gestasyonel diabetin taramasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması, ayrıca hangi 50 g'lık glikoz yükleme test eşiğinin gestasyonel diabet riskindeki kadınları tanımlamak için en iyisi olduğu hala tartışılmaktadır (28).

1997 yılında yapılan dördüncü atölye çalışmasında genel taramaya yönelik daha önce yapılan öneriler, seçici tarama yönünde değiştirilmiştir (19, 28, 29) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Gestasyonel Diabet Taraması İçin Risk Değerlendirilmesi

**Düşük risk durumu :** Düşük risk grubunda glukoz testlerine gerek yoktur, ama bu grup aşağıdaki kriterlerin hepsinin geçerli olduğu kadınlarla sınırlıdır.

- Yaş < 25
- Gebelik öncesi normal kilolu
- GDM prevalansı düşük olan etnik gruplara ait olması
- Birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması
- Bozuk glikoz toleransı anamnezinin olmaması
- Kötü obstetrik sonuç veya makrozomik bebek öyküsünün olmaması

**Yüksek risk durumu:** Yüksek risk durumunda gebe tespit edilir edilmez glikoz testi yapılır ve erken yapılan testte diyabet tanısı konmazsa 24–28. haftalar arasında tekrarlanır.

Aşağıdaki kriterlere sahip kadınlara erken test yapılmalıdır.

- Obezite
- GDM anamnezi veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
- Glikozüri
- Kuvvetli ailesel diyabet anamnezi

Açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl veya herhangi bir zamanda ya da postprandiyal glikoz seviyesi  $> 200$  mg/dl olan kadınlar GDM kriterlerini doldurur ve daha ileri glikoz testlerine gerek yoktur. Diğer bütün yüksek risk statüsündeki kadınlara 50 g glikoz yükleme testi veya direkt 100 g oral glikoz testinin en yakın zamanda yapılması gerekir. İlk test normal ise 24-28. haftalar arasında tekrar edilir.

**Orta risk durumu:** Bu grup yüksek veya düşük risk durumuna girmeyen kadınlardan oluşur. Bu durumda 24–28. haftalarda 50 g glukoz yükleme testi yapılır ve pozitif ise 100 g üç saatlik oral glikoz tolerans testi yapılır.

#### Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı

Taramada amaç tanı değil risk altındaki grubu saptamaktır. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve ailesel hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikayesi olanlar tanınan 3 saatlik 100 g oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne yönlendiriliyordu. Ancak bu şekilde hikayeye dayalı tarama ile GDM' lilerin %50 si tanınabiliyordu. Daha sonra O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 g yükleme testini ortaya attılar (28, 30, 31).

50 g tarama testinde 24-28. gebelik haftaları arasında günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin saatine bakılmaksızın 50 g glikoz oral olarak verilir ve 1 saat sonra plazma glikozu ölçülür. Sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise hasta 100 g OGTT için yönlendirilir.

Bu testte eşik değer 140 mg/dl alındığında GDM si olanların %80'ni, 130 mg/dl alındığıdaysa %90' nı tanınabilir fakat bu durumda %20-25 normal hastanın da testi pozitif olacaktır ve maliyet artacaktır. ACOG ve ADA eşik değer olarak 140 mg/dl'yi önermektedir (19, 28, 32).

Ayrıca birçok çalışmada 50 g tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan GDM kabul edilmektedir (19).

### 2.1.6. Tanı

GDM tanısı 100 g veya 75 g OGTT kullanılarak konulur. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır; Bunlar:

- 1) Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmamalı, diyet günde en az 150 g karbonhidrat içermelidir.
- 2) Test 8-14 saat gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.
- 3) Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.
- 4) Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 1, 2 ve 3. saatlerde tekrar kan şekere bakılmalıdır (75g da 3. saate bakılmaz).

Eğer bakılan kan şekeri düzeylerinden iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa GDM tanısı konulur (32, 65) ( Tablo 5).

**Tablo 5.** 100 g OGTT tanı kriterleri

(American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy)

| Ölçümün zamanı | Ulusal diyabet veri grubu | Carperter ve Couston |
|----------------|---------------------------|----------------------|
| Açlık          | 105 mg/dl                 | 95 mg/dl             |
| 1. Saat        | 190 mg/dl                 | 180 mg/dl            |
| 2. Saat        | 165 mg/dl                 | 155 mg/dl            |
| 3. Saat        | 145 mg/dl                 | 140 mg/dl            |

100 g OGTT’de tek değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır (19, 33). Bu gebelerde testin 32-34. haftalarda tekrarı önerilir (34). Eğer OGTT’ de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise ve bu değer 126 mg/dl üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekere bakılır. Sonuç gene 126 mg/dl üstünde ise gebe GDM tanısı alır (19).

### **2.1.7.Diabetik Anne Bebeği**

DM gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Günümüzde özellikle gebelik öncesi veya gebeliğın ilk haftalarında diabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla, hastalığın neden olduğu konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal-perinatal ölümler %3'ün altına düşürülmüştür (35, 36).

Maternal hipo-hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidramniyoz diabetik gebelerde sık görülmekte ve fetusu olumsuz etkilemektedir. Erken devrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Hiperglisemi ise 24-28. gebelik haftasından başlayarak belirginleşir, fetal kayıplar bu devreden sonra artar. Ölüm nedeni açık olmamakla birlikte, diabetik gebelerde yükselen HbA1C' nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemi mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulmaktadır (37, 38). Gebelikte Tip 1 diabet % 0.1-0.5, gestasyonel diabet % 3-12 oranında görülrken, DAB' ne 1000 canlı doğumda 1 olarak rastlanılmaktadır (39).

### **2.1.8. Diabetik Anne Bebeğinin Sorunları**

Diabetik anne bebeklerini doğumdan sonra tanımak kolaydır. Genellikle yüksek doğum tartılı olan bu bebeklerin yanakları tombul ve kırmızıdır (domates yüzü). Yüz görünüşleri sıkıntılıdır ve adeta “ beni rahat bırakın “ der gibidirler. Genellikle hafif hipotonik ve solunum sıkıntıları olan, pletorik bebeklerdir (39). Diabetik anne bebeklerinde sık karşılaşılan sorunlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Diabetik anne çocuklarında sık karşılaşılan sorunlar (39).

- Hipokalsemi
- Makrozomi
- Hipoglisemi
- Solunum sıkıntısı
- Konjenital anomaliler
- Polisitemi
- Hiperbilirubinemi
- Perinatal asfiksi
- Doğum travması
- İntrauterin büyüme geriliği

Diabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi "makrozomi"(irilik) dir. Vasküler komplikasyonlu diabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği (small for gestatinoal age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diabetik gebelerde %20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal makrozomi "Pederson hipotezi" ile açıklanmak istenmektedir: Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla fetusta hiperglisemi' ye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "adacık hücre" hipertrofi ve hiperplazisine yol açmaktadır. Hiperinsulinemi, lipid ve serbest aminoasitlerin insulinojenik etkilerinin yanı sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de fetal makrozomi gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (40).

İnsülin fetusta "growth promoting factor" olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini uyarmaktadırlar. Bu olgularda plesantal ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-peptid düzeyi ile makrozomi arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir (36, 41, 42).



Diabetik anne bebeklerinde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomi de etkisi olmadığı belirtilmektedir. Diabetik anne bebeklerinde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler ise (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir (43).

Hiperinsulinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın diabetik anne bebeklerinin yüksek oranda (%30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı makrozominin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (35, 36).

### **2.1.9. Diabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Metabolik Bozukluklar**

Diabetik anne bebekleri iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümündedir. Kulaklarda kılınma (hipertrikosis) sık görülür. İntrauterin gelişme geriliği, vasküler komplikasyonlu diabetiklerde saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığından başı küçük görülür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Hepatomegalinin nedeni, hematopoitik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanmasıdır. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Miyokarda yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır (44).

Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, sefal hematoma ve intrakranial kanama gibi doğum travmaları normal bebeklerden daha sık görülür. Sezaryenle doğanlarda bu riskler azalmaktadır (35, 41).

Diabetesin fetus üzerindeki en önemli etkisi “makrozomi” (irilik)’tir. Vasküler komplikasyonlu diyabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği (small for gestational age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diyabetik gebelerde % 20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal makrozomi “Pederson hipotezi” ile açıklanmak istenmektedir; Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı

olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla fetusta hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta “islet celi” hipertrofi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsulinemi lipid ve serbest aminoasitlerin insulinojenik etkilerinin yanı sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de rolü olduğu düşünülmektedir (45). İnsülin fetusta “growth promoting factor” olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini artırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini sağlamaktadır.

Plasental ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C- peptid düzeyi ile makrozomi arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir (46, 47).

DAB’nde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomi de etkisi olmadığı belirtilmektedir. DAB’nde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir (48). Hiperinsulinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diyabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın DAB’nin yüksek oranda (%30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı makrozominin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (35, 49).

### **2.1.9.1. Respiratuvar Distres**

DAB’nde solunum gücü % 40-50 oranında görülür. İlk saatlerde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi (wet lung disease), doğum travayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Travayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorpsiyonunun gecikmesi neden olarak gösterilmektedir. En önemli hastalık ise “respiratuvar distres sendromu” (RDS)’dur. Benzer gebelik yaşında doğan normal bebeklerden 5-6 kat fazla görülür.

Esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize etmekte ve bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezaryenle doğum RDS gelişimini kolaylaştırmaktadır. Vasküler bozukluk olmayan DAB’nde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonu hızlanmakta ve sürfaktan yapımı artmaktadır (50).

Amnios sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/sfingomyelin (L/S) indeksi DAB için her zaman güvenilir değildir. Yüzde yirmi yalancı pozitiflik mevcuttur. Zira diabetli gebede görülen polihidramnios ve fetal sık solumadan dolayı lesitin amnios sıvısına karışmaktadır. Bu nedenle fosfatidilgliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Bazı DAB’nde L/S oranı 3’den fazla olduğu halde PG’un yeterli ölçüde bulunmadığı gösterilmiştir. Sürfaktan yapı ve kompozisyon bozukluklarının ve “surfactan associated protein”(SP-A gibi)’lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (51).

Respiratuvar distres sendromuna ek olarak DAB’de solunum sıkıntısının diğer sebepleri pnömoni, hipertrofik kardiyomiyopati ve yenidoğanının geçici taşipnesidir. Yenidoğanının geçici taşipnesi, DAB’de normal bebeklere göre iki veya üç kez daha sık görülür (52).

### **2.1.9.2. Yapısal Kardiyak Malformasyonlar**

Diyabetik anne bebeklerinde annede diyabetin kontrolü, ırk, sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişik oranlarda konjenital kalp hastalığı meydana gelir. Majör kardiyovasküler defektler için en yüksek göreceli risk, annede gestasyonel diyabet varlığında ve üçüncü trimesterde insülin direnci gelişmesi ile görülür (35, 42, 53, 54).

Annedeki diyabetin metabolizma üzerindeki etkileri malformasyonların artmasından sorumludur. Bununla beraber, hemoglobin A1c değerlerinin maternal diyabetik kontrolün göstergesi olarak kullanıldığı diğer çalışmalarda, fetüsteki konjenital kalp hastalıklarının önemli ölçüde annenin diyabet kontrolüyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik anne

bebeklerinde en sık kardiyak anomaliler ventriküler septal defekt, büyük arter transpozisyonu ve aort stenozudur. Trunkus arteriozus ve çift çıkışlı sağ ventrikülün dahil olduğu büyük arterleri içeren defektlere de diyabetik anne bebeklerinde daha sık rastlanır (38). Hastanın kliniği, tanısal yaklaşım ve tedavi, mevcut yapısal kalp hastalığının tipine bağlıdır ve diyabetik olmayan annelerin yenidoğanlarından farksızdır.

DAB'nde hipertrofik miyokarda bağlı kardiyomegali (hipertrofik kardiyomiopati) %50, konjestif kalp yetmezliği ise %5-17 oranında görülür. Yüzde kırk olguda elektrokardiyografide tek veya biventriküler hipertrofi, dal blokları gözlenebilir. Ekokardiyogramda başta simetrik septal hipertrofi olmak üzere, ventrikül duvar kalınlaşması ve ventrikül çıkım darlığı görülebilir. Kalpteki hipertrofik değişiklikler 2-12 ay içerisinde düzelmeye gösterir. Kardiyak tutulum derecesi maternal diabet kontrolü ve fetoneonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiyak belirtiler korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları ilk 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır (55, 56).

### **2.1.9.3. Konjenital Anomaliler**

İnsüline bağlı diyabet (Tip 1 diyabet) konjenital anomaliler için ciddi bir risk faktörüdür. Yaklaşık 8000 Tip 1 diyabetik anne bebeğinin takibi ile yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan annelerin bebeklerine göre major malformasyon oranı 7,9 kat artmış bulunmuştur (36). Konjenital malformasyonların %50'si perinatal mortalite ile sonuçlanmaktadır, bu risk glisemik kontrol ile dramatik olarak düşmektedir (57).

Başlıca anomaliler şunlardır:

- a. Kardiyak anomaliler; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damar traspozisyonu, aort koarktasyonu.
- b. Gastrointestinal anomaliler; anorektal atrezi, küçük sol kolon, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.
- c. Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprosensefali, meningomyelose.
- d. Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, ureteral duplikasyon, genital agenezi.

- e. İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebra.

Bu anomalilerin üçte ikisinde kardiyovasküler sistem (100 canlı doğumda 8,5) veya santral sinir sistemi (100 canlı doğumda 5,3) etkilenmiştir (36). Anensefali ve spina bifida insidansı 13 ve 20 kat artmaktadır. Genitoüriner, gastrointestinal ve iskelet sistemi defektleri de artmıştır. Konjenital anomalilerin hiçbiri DAB için spesifik olmasa da “kaudal regresyon sendromu” olgularının büyük çoğunluğunu DAB oluşturur (43). Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerin ise konjenital malformasyon oranı en fazladır (35, 38, 54, 58-60). Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomali riski, konjenital kalp hastalıkları ağırlıkta olmak üzere %2.5 ile %12 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Anneler konsepsiyon esnasında insülin kullanıyorsa malformasyon insidansı en yüksektir (35, 43, 54).

Diabetik embriyopatinin nedeni; kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar, maternal diabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörlerin önemli rolü bulunmamaktadır. Zira diabetli babaların bebeklerinde sıklık artmamıştır. Konjenital anomalilerin organogenesis esnasında diabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (61, 62).

Bazılarına göre, maternal hiperglisemi intrasellüler askorbid asit düzeyini azaltırken, ekstrasellüler dehidroksiaskorbat düzeyini arttırmaktadır. Azalan hücre içi askorbat heksosmonofosfat şant aktivitesini azaltmakta ve böylece DNA sentezi bozulmaktadır. Bu da mitozun durmasına neden olmakta ve hücre bölünmesi engellenmektedir (45).

Ancak hipergliseminin tek başına teratojenik etkisi kesinlik kazanmamıştır. İnsülinin ise teratojenik olmadığı bilinmektedir. Zira erken gebelikte plasenta insüline geçirgen değilken, fetusta on haftadan önce beta hücreleri görülmemektedir. Deneysel çalışmalarda hiperketoneminin “somatomedin inhibiting factor” düzeyini arttırdığı ve nöroektodermal miyoinositol konsantrasyonunda arttırdığı gösterilmiştir. Son zamanlardaki insülin analogu olan “relaxin” sekresyonundaki bozuklukların potansiyel teratojenik etkisi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli hipogliseminin deneysel hayvan çalışmalarında embriyotoksik olabileceği belirtilmektedir (63, 64).

#### **2.1.9.4. Hematolojik Bulgular**

Serumda glikolize hemoglobinler (HbA1c ve HbF1) artmıştır. İnsülinin gen ekspresyonunu etkilemesine bağlı olarak gamma globulinden beta globuline geçiş gecikmiştir. HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır. Widness DAB'nda plazma eritropoietinin arttığını ve insülin düzeyi ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Penine ise doku kültüründe insülinin direkt etkisi ile eritroid progenitörlerinin uyarıldığını göstermiştir. Artan eritropoietin % 20-40 olguda polistemi ve hipervizkoziteye neden olmaktadır. Ekstrameduller hematopoezis gözlenebilir. Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGI2 azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık görülmektedir (49).

DAB'nde indirekt hiperbilirubinemi oldukça sık saptanmaktadır (% 20-30). Hemoliz, artmış eritropoezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının yanı sıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmeleri, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması ve anneden geçen nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağlı sefal hematom indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (65).

#### **2.1.9.5. Hipokalsemi-Hipomagnezemi**

Yenidoğanda serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl'nin altında bulunması ise hipokalsemi olarak değerlendirmektedir. Hipokalsemi, gebelik yaşı ve maternal diabet kontrol derecesine bağlı olarak değişmektedir. Yüzde 15-30 oranında görülür ve sıklıkta birinci günün sonunda ortaya çıkar, genellikle belirti vermez. Hipomagnezemi ise % 30 olguda gözlenir, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte olabilir. Diabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun bebekte fonksiyonel hipoparatroidiye yol açtığı ve buna bağlı olarak hipokalseminin geliştiği ileri sürülmektedir. Gestasyonel diabette parathormonun azaldığı gösterilmiştir. Hipomagnezeminin ise direkt olarak parathormonunu süprese ettiği saptanmıştır. Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen

hücre yıkımının yol açtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir. Foton absorpsiyometrisi ile DAB'nde kemik mineral içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (66, 67).

#### **2.1.9.6. Hipoglisemi**

DAB'nde en sık görülen ve en önemli metabolik bozukluktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipoglisemi kan şekerinin 47 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır (50)

Hipoglisemi % 40-50 olguda görülür. Ancak semptomatik bebek sayısı, uzamış ağır hipoglisemi ve geç dönem hipoglisemisi azdır. Genellikle postnatal ilk dört saat içinde olmakta ve büyük ölçüde spontan düzelmektedir. Başlıca hipoglisemi belirtileri, tremor, apne, laterji, emme gücüğü, hipotoni, hipotermi, tiz ağlama, siyanoz ve konvülsiyondur. Görülme sıklığı, maternal glukoz kontrolüne, diabet süre ve şiddetine, kordon kanında glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir. Neonatal hipoglisemide doğum sırasındaki maternal kan glukoz düzeyi de etkili olmaktadır. Nedeni, maternal glukoz desteğinden yoksun bebekte saptanan hiperinsülinizmdir. Henüz antiinsülin hormonları devreye girmemiştir, postnatal 2-4 saatlerde artması gereken glukagon düzeyi düşüktür. Serum noradrenalin düzeylerinde artış gözlenirken, kortikosteroid düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Bu hormonların hipogliseminin kontregülasyonunda etkisiz kaldığı düşünülmektedir. Karaciğerden glukoz oluşumu azalmıştır. Hiperinsülinemiye bağlı olarak serbest immunoreaktif insülin düzeyi on kat, C-peptid immünoraktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, D-beta hidroksi bütirat; gliserol ve hepatik glukoz yapım oranında azalması, eksojen verilen intravenöz glukoz düzeylerinin hızlı düşüşü, hiperinsülineminin indirekt bulgularını oluşturur. Hipogliseminin her hastada belirtiyeye yol açmamasının nedeni belli değildir. Beyninde enerji için keton cisimlerin kullanılmasının ve artan glikojenin medulla ve spinal korda yayılarak santral sinir sistemine enerji kaynağının oluşturmasının bebeklerde daha çok asemptomatik seyir göstermesine yol açtığı düşünülmektedir (68).

### 2.1.10. Diabetik Anne Bebeğine Yaklaşım

DAB'ne bağlı perinatal mortalite ve morbiditesinin azaltılabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik sırasında diyet ve insülin dozlarının düzenlenmesi ketozisten kaçınılması, gerekirse diabet kontrolü için uzun süre hastanede izleme alınması gerekmektedir (69). Doğum zamanını saptamak önemlidir. Eğer anne ve bebek yönünden sakıncası yoksa doğum zamanı için en uygun zaman 37-38. gebelik haftalarıdır. LGA'lı bebekler için sezaryen en uygun doğum şeklidir.

Doğum öncesi ve sırasında yenidoğan uzmanı ile işbirliği sağlanmalı ve doğumda resusitasyon şartlarının oluşturulması gerekmektedir (4). Doğum travayı gerçekleşmeden yapılan sezaryenle doğan DAB'nde daha sık gözlenen yenidoğanın geçici takipnesi, ilk saatlerde RDS ile ayırıcı tanıda karıştırılırsa da, daha çok termde bebeklerde görülmesi, akciğer havalanmasının olması, hipoksi ( $PO_2$ ) ve hiperkarbinin ( $PCO_2$ ) ağır olmaması, küvoz içi veya başlıkla (hood) %60 konsantrasyonu geçmeyen oksijen gereksinimi ( $FiO_2 < \% 60$ ) ve ilk üç günde giderek düzelmesi ile tanı kolaylıkla konulur. Solunum zorluğu gösteren DAB doğum sonrası uygun ısıdaki kuvöze alınmalı, nemlendirilmiş oksijen verilmeli, solunum sayısı, nabız ve tansiyonu yakından izlenmeli, kan gazları alınmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Giderek şiddetlenen inleme, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, hipotansiyon, akciğerlerde havalanma yetersizliği, akciğer grafisinde havalanma fazlalığı retikülogranüler veya buzlu cam görünümü, % 60-100 konsantrasyonda oksijen verilmesine karşın asidoz ( $pH < 7.2$ ), hipoksi ( $PO_2 < 40$  mmHg), hiperkapni ( $PCO_2 > 55$  mmHg) durumunda RDS tanısı ile ventilator uygulanmasına geçilmelidir (35, 70).

Konjenital anomalilere bağlı postnatal dönemde mortalite artmaktadır. Hipoglisemi çoğu kez düzelirken, 20 yaş civarında insüline bağlı diabet riski diabetli olmayan anne bebeklerine göre 7 kat artmakta (% 0.5-11), anormal glukoz tolerans testi ise % 8-27 oranında saptanmaktadır. Eğer baba diabetli ise risk üç kat artar. Neonatal makrosominin ileride obesiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Mental gerilik görülme sıklığı normal popülasyonla aynı olmasın karşın, serebral palsy, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir. Anne yaşı ve diabetin kontrolü, maternal ketozis, vasküler komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, prematürelilik ve perinatal olaylar bebeğin ilerdeki nörolojik durumunu etkileyen başlıca etmenlerdir (71, 72).



Gebelikte dikkatli medikal ve obstetrik bakım ve uygun neonatal yaklaşım ile DAB'de görülebilecek çoğu komplikasyonları önlemek, normal bir bebek ağırlığı ve postnatal metabolik adaptasyonu sağlamak olasıdır. Çoğu merkezlerde perinatolojistler mümkünse gebelik esnasında tüm kadınların diabet yönünden taranmasını, hiç olmazsa aşın kilo alımı, evvelce iri veya ölü bebek doğum öyküsü, pozitif aile öyküsü ve 25 yaş üstü tüm gebelerde bu taramanın yapılması gerektiği konusunda uzlaşmış görünmektedir (57).

## 2.2. S-100 PROTEİNLER

S100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesi, Amonyum Sülfat'ta %100 çözünmeleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak sığır beyninden saflaştırılmıştır ve beyne spesifik olarak açıklanmıştır (73).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF-el (119, 120) tipi olan Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler olduğu gösterilmiştir. Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (74).

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.) (Sekil 1) (75).



**Şekil 1:** S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (76, 77). S100 proteini insanlarda 13. Gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan

diziler 1.Kromozom üzerinde yer alır (64). S100B ise 21.Kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down Sendromu' nda S100B ekspresyonu artar (78).

### **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 ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipi spesifik bir S100 tipine ihtiyaç duyar (79). Genelde S100 proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (80, 81). Protein fosforilasyonunda S100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (82). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar (83). Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da S100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca S100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (84).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (85, 86). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (82). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (87).

### **2.2.2. S–100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri**

S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (88). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 $\alpha$  ve 1 $\beta$ , İnsan Endotelyal Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (89). S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasımı ve farklılaşmasımı düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden

salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (11). Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (90). Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (91, 92).

Nanomolar konsantrasyondaki S100B nöron gelişimini (93, 94), gelişim süresince nöronların yaşamını sürdürmesini stimüle eder (95, 96). Hasar sonrası, yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonu önler (97, 98). İnvivo şartlarda S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (99). S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (100). Bütün bu bulgular S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir (101). Ekstraselüler S100B'nin bu aktivitesi NF-kB(Nükleer Faktör-kB)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır (102, 103). Bu da S100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'ye bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür (104, 105). Bu veriler, S100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (Tablo6)(106).

**Tablo 6:** S100 Protein ailesi ve genel etkileri

| <b>S100 Proteini</b> | <b>Etki</b>   |
|----------------------|---|
| S100B                | Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu<br>Astrosit apoptozisi<br>Nöronal Apoptozis<br>Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu<br>Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu<br>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<br>Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu,<br>Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun arttırılması,<br>Lökositler için güçlü kemotaktik ajan |
| S100A10 | Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu  |
| S100A12 | Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki   |

---

S100B' nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan invitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (107).

Ekstraselüler S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimer' li hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda S100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (108,109). S100B'nin kromozom 21q22.3' de bulunması, Down sendromunda S100B' nin yüksek düzeylerde bulunması ve  $\beta$  amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi, S100B' nin Alzheimer ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir (110).

S100B, invitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (111, 112). Son çalışmalar ışığında, S100B' nin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açar buda sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirir (103). Bir başka çalışmada ise, S100B, 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 indükler (112, 113).

S100B' nin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve İFN-gama ile beraber çalışır. Bu da bize, S100B'nin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (114). S100B' nin hedef hücrelerdeki

etkileri için RAGE' nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının erken safhasında S100B trofik etkiliyken, S100B konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (115).

BOS da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS' da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (116). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (92, 117, 118). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Amniyon mayii ve idrarda da ölçülmüştür (7).

Amniyon mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (119). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. S100B protein düzeyi İUBG' de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İnaventriküler 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 ileri sürülmüştür (117). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (120). Bu nedenle 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 ileri sürülmüştür (120). Fenilketonüri'de yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabilieceği görüşünü destekler (121).

AH tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (122). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikrogliya kadar aşırı S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki bulunmuştur (123).

Down Sendromu AH için bir risk faktörüdür. Down Sendrom' lu hastalar S100B'yi kodlayan genin yer aldığı kromozom olan 21.kromozomdan 3 kopya bulundurmaktadır (21q22.3); bu da hayat boyunca S100B'nin fazla üretilmesi demektir. Gestasyonun 17. haftasıyla 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki Down Sendrom' lu hastalarda S100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış vardır (124). Bir aylık ile 18 ay arasındaki Down Sendrom' lu hastaların serebellumunda S100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (125). Down Sendrom' lu hastaların beyinde S100B ekspresyonu ile serebral kortikal beta amiloid depositleri arasında belirgin bir karşılıklı ilişki vardır. S100B aşırı eksprese eden aktive astrosit sayısı ile beta amiloid plakların sayısal yoğunluğu arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir (126). Aynı zamanda amiloid, astrosit kültürlerinde hem S100B mRNA hem de S100B proteini sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir (127).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir (128). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum S100B düzeyleri gösterilmiştir (129). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS' unda S100B miktarları artmıştır (130).

SSPE'de nöronal hasarı değerlendirmede S100B düzeyi ile ilgili sınırlı bilgiler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada daha önceden SSPE'li hastalarda nörofibriler yumak formasyonu saptanması nedeniyle yeni tanı SSPE hastaların BOS' unda Tau proteini ve S100B protein düzeyleri araştırılmıştır. Total Tau ve S100B açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (131).

### **2.3. Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi**

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelmesine sebep olurlar. Bunlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine

kayar. Sonuç olarak, 100' den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (132). Oksidatif stresin rol oynadığı düşünülen süreçler (133, 134):

- Sigara içimiyle ilişkili hastalıklar
- Nörodejeneratif süreçler
- Sistemik amiloidoz
- Romatoid artrit
- Respiratuar distress sendromu
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Obezite
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitüs
- Multipl skleroz
- Yaşlanma
- Gastrik ülser
- Katarakt

Aerob organizmalar hayatta kalabilmek için kendilerini oksijen toksisitesinden koruyan antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Bu organizmalar ayrıca oksijeni ( $O_2$ ), enerji üretiminde (aerob hücreler için gerekli olan ATP'nin %80' ininin üretildiği mitokondrial elektron transport zincirinde;  $O_2$ , son elektron alıcısıdır) ve metabolik transformasyonlarda (oksidaz, hidroksilaz enzimleri örnek; sitokrom p450) kullanma yolları geliştirmiştir. Yani aeroblar, bir yandan kendilerini  $O_2$ 'nin zararlı etkilerinden korurken bir yandan da hayati fonksiyonlarında  $O_2$ ' den oldukça faydalanmaktadır. Ancak, aeroblar kendilerini sadece havadaki %21' lik  $O_2$ ' den koruyabilen antioksidan savunma mekanizmalarına sahip oldukları için, daha yüksek konsantrasyonlardaki  $O_2$  organizmaya zarar vermektedir (135).

### 2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Oksijen türevi radikaller, biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleridir ve canlı hücrelerde, normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı oluştuklarında hücre ve dokuların hasarına neden olurlar. Yapılarındaki ortaklanmamış elektrolitlerden dolayı oldukça reaktiftirler ve tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliği gösterirler (136, 137).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler:

- 1- Kovalent bağlı radikal olmayan bir molekülün bağlarının koparılması ile iki ayrı radikal oluşumu ile,
- 2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün bölünmesi ile,
- 3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile.

Organik veya inorganik moleküller, elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü, nötral şekilde olabilirler. Oksijen atom numarası 8 olan, doğada dioksijen olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (136).

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta non radikal yapıyı radikal bir şekle dönüştürebilirler.



**Tablo 7.** Oksijen türevi bileşikler

| Radikaller                           | Radikal Olmayanlar                                    |
|--------------------------------------|---|
| Hidroksil ( $\text{HO}^\cdot$ )      | Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )          |
| Alkoksil ( $\text{RO}^\cdot$ )       | Singlet Oksijen ( $\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$ ) |
| Peroksil ( $\text{ROO}^\cdot$ )      | Ozon ( $\text{O}_3$ )                                 |
| Süperoksit ( $\text{O}_2^\cdot$ )    | Hipoklorid ( $\text{HOCl}$ )                          |
| Nitrik oksit ( $\text{NO}^\cdot$ )   | Lipidhidroperoksit( $\text{LOOH}$ )                   |
| Azot dioksit ( $\text{NO}_2^\cdot$ ) | Peroksinitrit ( $\text{ONOO}^\cdot$ )                 |

### 2.3.2. Süperoksit Radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ )

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit radikali hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (137,138). Daha sonra bu radikaller, Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e dönüşür.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in kendisi serbest radikal olmasa da en reaktif serbest radikal türlerinden hidroksil radikaline ( $\text{HO}^\cdot$ ) otooksidasyon yolu ile dönüşebilir.

### 2.3.3. Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Dismutasyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla olabilir.  $\text{H}_2\text{O}_2$  membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir.  $\text{H}_2\text{O}_2$  özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek,

yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (137, 139)

#### **2.3.4. Hidroksil Radikali (HO<sup>·</sup>)**

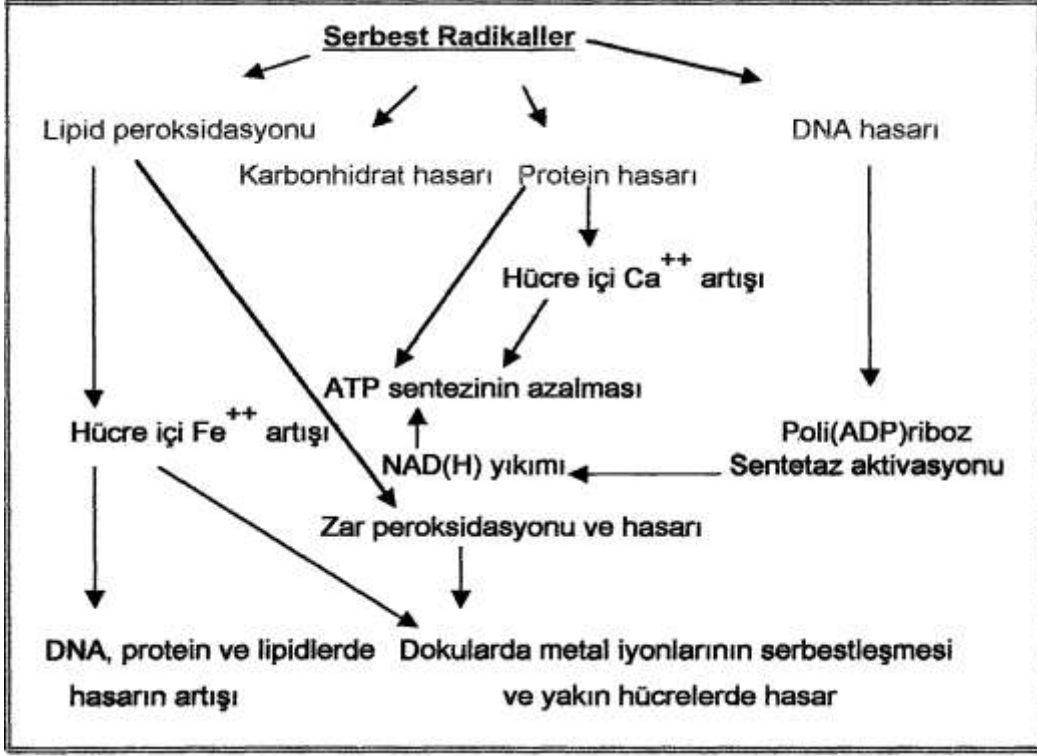
Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından emilir ve radyasyon oksijen ve hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H<sup>·</sup>) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (HO<sup>·</sup>).



Yine OH<sup>·</sup> leri aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA' da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH<sup>·</sup> radikalleri DNA' nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda çeşitli mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (140).

#### **2.3.5. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri**

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller geçirgenliği bozarak, bir yandan hücrenin potasyum kaybına neden olurken öte yandan trombosit agregasyonunu arttırlar (şekil 2)(141).



Şekil 2. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları

### 2.3.5.1. Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu)

Lipidler, serbest oksijen radikallerine karşı en hassas olan vücut bileşenleridir. Membrandaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikaller tarafından kolayca perokside edilirler ki bu hasar geri dönüşümsüzdür. Hasar ile membran geçirgenliğinin değişmesi, anormal kalsiyum iyonu girişine yol açarak hücrel fonksiyonların bozulmasına ve oksidasyon ile fosforilasyonun ayrılmasına neden olur. Ayrıca ortamdaki demir ve bakır gibi metal iyonları, lipid peroksidlerinin sitotoksik ürünlere dönüşümünü hızlandırır.

Lipid hiperoksidleri yıkımı ile biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur ki bu maddeler, hücre içine yayılarak, hasarın hücrenin diğer bölümlerine de yansımaya neden olurlar. Lipid peroksidasyonun sonunda MDA oluşur. Oluşan MDA, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi membran özelliklerini değiştirerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkilere yol açabilir (142).

### **2.3.5.2. Proteinlere Etkisi**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2- Proteinlerin fragmentasyonu,
- 3- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (143).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle okside olmuş hemoglobinin  $O_2$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (142).

### **2.3.5.3. Nükleik Asitlere Etkileri**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir.

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinlerden olan timin en hassas yapıdır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipoksida kalan bebeklerde oranın yüksek olduğu bildirilmektedir (144).

#### **2.3.5.4. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu katarakt, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların, inflamatuvar eklem hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunabilirler (136).

#### **2.3.6. Antioksidan Mekanizmalar**

Yükseltenebilir bir substratla (protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitler) karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu zaman o substratın oksidasyonunu belirgin biçimde geciktiren/önleyen maddeye antioksidan denir (145). İkinci bir tanıma göre diyetsel antioksidan normal fizyolojik fonksiyonların varlığında reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi reaktif türlerin yan etkilerini belirgin biçimde azaltan ve yiyeceklerde var olan maddeler olarak tanımlanır (146). Ancak bu tanım yeniden gözden geçirilmiş ve genişletilerek membran stabilitesini devam ettirme özelliğinin de antioksidanların fonksiyonlarından biri olduğu belirtilmiştir (147).

Antioksidan savunma mekanizmaları etkilerini aşağıdaki yollarla gösterebilirler:

- 1- Hasarlı hedef moleküllerin yerini alarak,
- 2- Reaktif oksijen türleri oluşumunu minimumda tutarak,
- 3- Hasarlı hedef molekülleri onararak,
- 4- Yüksek derecede reaktif türlerin oluşumunda görev alan metal iyonlarını bağlayarak,
- 5- Reaktif türleri enzim kullanarak yahut bizzat kendisinin yer aldığı reaksiyonlarla temizleyerek (148).

Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise; bilirubin, albümin, ürik asit,  $\alpha$ - tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin,

transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (149, 150).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (151).

### **2.3.6.1. Enzim Olan Antioksidanlar**

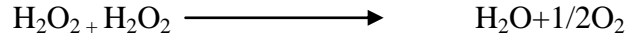
#### **2.3.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD enziminin bakır-çinko, mangan ve demir içeren üç tip izoenzimi bulunur. Bakır ve çinko içeren Cu-Zn-SOD sitoplazmada, mangan içeren Mn-SOD mitokondride aktivite gösterir. Cu-Zn-SOD ve Mn-SOD aynı mekanizma üzerinden etki gösterirler ancak Mn-SOD pH 7'nin üzerinde aktivitesini kaybederken Cu-Zn-SOD' un aktivitesi pH 5.5-10 aralığında değişmez.

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, fanconi anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD' ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (152).

### 2.3.6.1.2. Katalaz

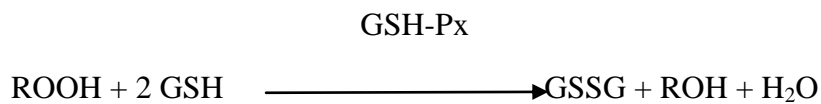
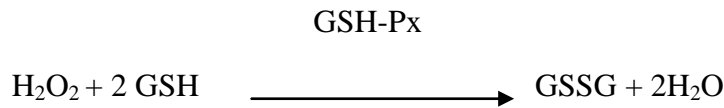
Katalaz enzimi hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene çevrildiği reaksiyonu katalizler. Enzim hücre içinde peroksizomlarda yerleşmiştir ve bir hemoproteindir. Dört tane hem grubu içerir. Katalaz'ın etkisi de SOD'a benzerdir.



Bu reaksiyon  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonları yükseldiğinde önem kazanırken düşük  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonlarında diğer peroksidazlar  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'lerin daha az reaktif olan alkollere ve suya parçalanmasını katalizler. Kanda, böbrek ve karaciğerde ayrıca mukoz membranlarda bulunur. Granulomatoz hücreleri solunumsal patlamaya karşı korur (147).

### 2.3.6.1.3. Glutatiyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, pek çok hücrenin sitozollerinde bulunan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır.



Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (152).

GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in artmasına ve şiddetli hücre

hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı GSH-Px ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (153).

#### 2.3.6.1.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

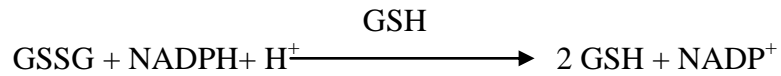
Lipid peroksitlerine karşı selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstermektedir.



Antioksidan aktivitesine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadır (152).

#### 2.3.6.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indirgenmesi esnasında GSH oksitlenir. Glutasyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutasyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir (152).





### **2.3.6.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Süperoksit anyonunun suya dönüştüğü reaksiyonu katalizler. Bakır içerir. Mitokondrideki elektron taşıma zincirinin son basamağında yer alır.

### **2.3.6.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar**

#### **2.3.6.2.1. Glutatyon (GSH)**

Glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden sentezlenen ve hücrede en fazla tiyol içeren bileşiktir. GSH sentezinde kullanılan sisteinin kaynağı N-asetilsisteindir. Glutaminin glutaminaz ile hidrolizi ve  $\alpha$ -ketoglutarat ile dallı zincirli aminoasitlerin transaminasyonu GSH sentezinde kullanılan glutamatın temel kaynaklarıdır. GSH' dan kaynaklanan glutatyon radikali ( $GS^{\cdot}$ ) bir prooksidandır. Ancak iki  $GS^{\cdot}$  birleşerek okside glutatyonu (GSSG) oluştururlar bu da GSH redüktaz tarafından GSH'ya indirgenir. Doğrudan veya dolaylı yollarla reaktif oksijen türlerini temizler. Hücrel oksidasyon-redüksiyon dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan tiyol proteinleriyle etkileşime girer (154).

#### **2.3.6.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)**

C Vitamini pek çok biyolojik fonksiyon için gerekli suda çözünebilir bir mikronütrienttir. Birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Bunlar; kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonu, karnitin biyosentezi, dopaminin norepinefrine dönmesi, peptid amidasyonu ve tirozin metabolizmasında görev alan enzimlerdir.

Anti-skorbutik fonksiyonu yanında C vitamini potent bir indirgeyici ajan ve biyolojik sistemlerde serbest radikal toplayıcısıdır (155). Biyolojik sıvılarda en çok bulunan ve suda çözünen bir antioksidandır. Süperoksit, hidroperoksit radikalleri ve singlet oksijen ile peroksinitrit, nitrojen dioksit ve nitroksit radikallerini toplayabilme özelliğine sahiptir. Paradoksik olarak C vitamini in vitro koşullarda bir prooksidan gibi davranabilir. C vitamininin demir ve bakır ile birlikteliği lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif modifikasyonunu indüklemek için kullanılmaktadır (145). C vitamini oksidatif strese ferrik

demiri ferroz demire indirgeyerek ve sonrasında  $H_2O_2$ 'in hidroksil radikaline dönüşümünü sağlayarak neden olabilir. Ancak genel olarak bu C vitamini aracılı Fenton reaksiyonları insanda ferritin ve transferin gibi metal bağlayıcı proteinlerin etkin demir sekestrasyonu sayesinde kontrol edilir. Prooksidan etkinin in vivo koşullarda gerçekleşip gerçekleşmediği net değildir (145,156). İnsan plazmasının in vitro inkübasyonu yöntemiyle yapılan çalışmalar C vitamininin aktive redoks geçiş metalleri ve  $H_2O_2$  eklenmesi durumunda bile lipid peroksidasyonunu engellediğini göstermiştir (157).

Plazma askorbik asit havuzunda sigara kullanımıyla ilişkili düşüş ilk olarak 1930' larda tanımlanmıştır (158). Sonraki çalışmalarda da sigara içenlerde içmeyenlere göre plazma, serum, lökosit, C vitamini konsantrasyonlarının yaklaşık olarak %40 daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Son çalışmalarda sigara içen erkek ve kadınlarda plazma, lökositler ve idrarda gözlenen düşük askorbik asit konsantrasyonlarının nötrofillerin aktivite ve sayılarında artışla ilişkili olduğu bunun da C vitaminin artmış kullanımı, düşük alımı veya azalmış biyoyararlılığıyla açıklanabileceği söylenmiştir (159).

#### **2.3.6.2.3. 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, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GSH-Px serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GSH-Px, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (160).

#### **2.3.6.2.4. $\beta$ Karoten**

A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü bir oksijen temizleyicisidir. Serbest radikalleri direkt olarak yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (161).

### **2.3.6.2.5. Seruloplazmin**

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

### **2.3.7. Total Antioksidan Kapasite**

Antioksidan savunma sistemleri, özgül etkiler dışında bir ortak etkiler ve ilişkiler ağı oluşturur. Örneğin; vitamin C ve glutatyon, vitamin E' nin rejenerasyonunu sağlayarak; ürik asit, vitamin C' nin otooksidasyonunu engelleyerek sinerjistik etki gösterirler. Böylece antioksidan durumu göstermede tek tek antioksidan ölçümü yanında değişik antioksidanları ortak etkilerinin ölçümüne yani "total antioksidan kapasite"nin bilinmesine ihtiyaç doğar. Sonuçta plazmanın total antioksidan kapasitesinin her antioksidanın tek başına etkilerine ek olarak değişik antioksidanlar arasındaki ilişkilere bağlı olduğu söylenebilir (162).

### **2.3.8. Oksidatif Stres**

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikal üretimi, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılır. Bu nedenle patolojik bir durum oluşmaz. Serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman oksidan stres 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 içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (163).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Yenidogan Yogunbakım ünitesinde 01.03.2012 - 25.09.2012 tarihleri arasında izlenen, çalışma kriterlerini sağlayan Diabetik Anne çocuğu tanısı almış 58 yenidoğan ve kontrol grubu olarak 45 sağlıklı annelerden doğan sağlıklı yenidoğanlar çalışmaya alındı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı.

Hastaların tanı anında anne yaşı, baba yaşı, cinsiyet, boy, kilo, baş çevresi, bebeğin yaşı, annenin gebelik sayısı, annenin diabet tipi, gestasyonel diabetes mellitus için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), gebelikte anneye uygulanan tedavi, annenin HgbA1c düzeyi sonuçları değerlendirildi. Kontrol ve hasta grubunda yaşı 0-3 günlük olan bebekler çalışma grubuna dahil edildi.

Bebeklerin doğum kilo tespiti için 10 gram hassasiyeti olan MedikaPlus marka bebek terazisi kullanıldı. Bebeklerin baş çevresi ve boy uzunluklarının ölçümü için 0,5 cm hassasiyeti olan esneme özelliği olmayan mezürü kullanıldı.

Kontrol grubu, gebelikte ve gebelik öncesinde sağlıklı annelerden doğan sağlıklı yeni doğanlar öykü ve fizik muayene ile şikayet ve hastalık durumları bulunmayan, aynı yaştaki bebeklerin premature veya düşük doğum ağırlıklı olmayan yenidoğanlardan seçildi.

Yenidoğanların S100B , TAS ve TOS düzeyleri ölçümü yapılması için jelli tüpler kullanıldı.. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Serum örnekleri - 80°C’ de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü hasta ve kontrol grubu örnekleri derin dondurucudan alınarak tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi. Adı geçen testler toplu olarak bir defada laboratuarda çalışıldı. Çalışma yöntemleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışma grubuna alınma kriterleri:

1. Miadında ( gestasyon yaşı 38-42 hafta )
2. Doğum kilosu 2500 gram‘ dan düşük olmayan
3. Postnatal 0-3 günlük
- 4.Diabetik anne çocuğu haricinde başka bir hastalığı olmayan
5. Doğumda APGAR skoru 1-5. dakikada 8 ve üzeri olanlar.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Preterm bebekler, 2500 gramın altında doğum ağırlığı olanlar.
2. Septisemi, dehidratasyon, akciğer hastalığı, hipoksi-anoksi, doğumsal anomali, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, sefal hematoma, ekimoz, sistemik hastalık, ilave enfeksiyon veya değişik klinik patolojiler nedeniyle serbest radikal oluşumuna neden olabilecek hastalık bulguları saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

### **3.1. Yöntem**

#### **3.1.1. Toplam Antioksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TAS)**

Örneklerin total antioksidan status düzeyi (TAS), Ö. Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (140). Ölçüm yöntemi, örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikali antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Ekv/L olarak ifade edildi.

#### **3.1.2. Toplam Oksidan Status Düzeyinin Ölçülmesi (TOS)**

Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Ö. Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülen tam otomatik bir yöntem olup (141), testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanılır. Kalibratör olarak Hidrojen Peroksit kullanılır. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Ekv/L olarak ifade edilir.

Prensip: örnekte bulunan oksidanlar ferroz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks

oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

### **3.1.3. Oksidatif Stres İndeksi Hesaplanması (OSİ)**

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSİ), örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir (142). Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edildi.

### **3.1. 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.

## **3.2. Yapılan İstatistiksel Analizler**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11,5 programı (SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) kullanıldı. Bu program kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi ve  $p > 0,05$  anlamsız,  $p < 0,05$  değeri anlamlı,  $p < 0,01$  çok anlamlı,  $p < 0,001$  ileri düzeyde anlamlı kabul edildi. Gruplarda dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Grupların arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test , Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Spearman korelasyon analizi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları yenidoğan servisi, yenidoğan polikliniği, çocuk acil polikliniği ve Kadın Doğum Hastalıkları kliniğine başvuran 58 Diabetik Anne bebeği tanısı alan hastalar ile Kontrol gurubu için 45 normal sağlıklı annenin sağlıklı bebekleri çalışmaya alındı. Çalışmaya hasta gurubunda 31 erkek, 27'si kız toplam 58 hasta alındı. Erkek/Kız oranı 1,1:1 olarak bulundu. Kontrol grubu 24'ü erkek, 21'i kız toplam 45 sağlıklı bireyden oluştu. Erkek/kız oranı 1,1:1 idi. Kilo değeri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $3713,17 \pm 460,89$  gram,  $2956,77 \pm 184,48$  gram,  $p < 0,0001$  bulundu. Boy değeri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $50,12 \pm 1,35$  cm,  $50,02 \pm 0,89$  cm,  $p=0,674$  bulundu. Baş çevresi değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $35,79 \pm 0,64$  cm,  $35,87 \pm 0,33$  cm,  $p=0,636$  bulundu. Doğum haftası hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $37,82 \pm 0,92$ ,  $38,20 \pm 0,75$  hafta ,  $p<0,011$  bulundu. Bebek yaşı hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $1,17 \pm 0,50$ ,  $1,04 \pm 0,29$  ,  $p= 0,13$  bulundu. Anne yaşı hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $33,37 \pm 5,73$ ,  $28,26 \pm 4,52$  ,  $p< 0,0001$  bulundu. Annenin gebelik sayısı hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $5,32 \pm 2,62$ ,  $3,11 \pm 2,0$   $p< 0,0001$  bulundu. Annenin Kan şekeri 0. saat hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $122,04 \pm 26,06$ ,  $88,0 \pm 9,97$   $p<0,0001$  , annenin OGTT 1. saat hasta grubunda  $205,11 \pm 39,56$  , annenin OGTT 2. saat  $167,95 \pm 25,97$  idi. Annenin Hgb A1c düzeyi hasta grubunda  $6,05 \pm 0,87$  olarak ölçüldü. S100B hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $333,94 \pm 107,35$ ,  $278,86 \pm 83,39$ ,  $p< 0,007$  bulundu. TAS değerleri hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $0,97 \pm 0,08$ ,  $0,98 \pm 0,07$  ,  $p= 0,44$  bulundu. TOS değerleri hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $27,05 \pm 8,89$ ,  $19,76 \pm 3,61$  ,  $p<0,0001$  bulundu. OSİ değerleri hasta ve kontrol grubunda  $2,79 \pm 0,90$  ,  $2,01 \pm 0,39$  ,  $p<0,0001$  bulundu.

**Tablo 8.** Hasta ve Kontrol gruplarının demografik ve karakteristik bilgileri

| Parametreler             | Diabet Anne Bebegi<br>(n=58) | Kontrol Gurubu<br>(n=45) | <i>p</i> |
|--------------------------|------------------------------|--------------------------|----------|
| Anne Yaşı (Yıl)          | 33,37 ± 5,73                 | 28,26 ± 4,52             | < 0.001  |
| Bebek Cinsiyet (K/E)     | 27/31                        | 21/24                    | 0,991    |
| Bebek Yaşı (Gün)         | 1,17 ± 0,50                  | 1,04 ± 0,29              | 0,132    |
| Bebek Boy (cm)           | 50,12 ± 1,35                 | 50,02 ± 0,89             | 0,674    |
| Bebek Kilo (Gram)        | 3713,17 ± 460,89             | 2956,77 ± 184,48         | < 0.001  |
| Anne HbA1C               | 6,04 ± 0,81                  | -                        |          |
| Doğum Haftası (Hafta)    | 37,82 ± 0,92                 | 38,20 ± 0,75             | 0,030    |
| Doğum Şekli (nsvy / c/s) | 5/53                         | 7/38                     | 0,277    |
| Diabet ( Tip1/Tip2/GDM)  | 7/7/44                       | 0/0/0                    | <0.001   |
| Baş çevresi (cm)         | 35,79 ± 0,64                 | 35,87 ± 0,33             | 0,636    |
| Annenin gebelik sayısı   | 5,32 ± 2,62                  | 3,11 ± 2,0               | 0,018    |
| AKŞ (mg/dl)              | 122,04 ± 26,06               | 88,0 ± 9,97              | <0,0001  |
| OGTT 1.saat (mg/dl)      | 205,11 ± 39,56               | -                        |          |
| OGTT 2. Saat(mg/dl)      | 167,95 ± 25,97               | -                        |          |

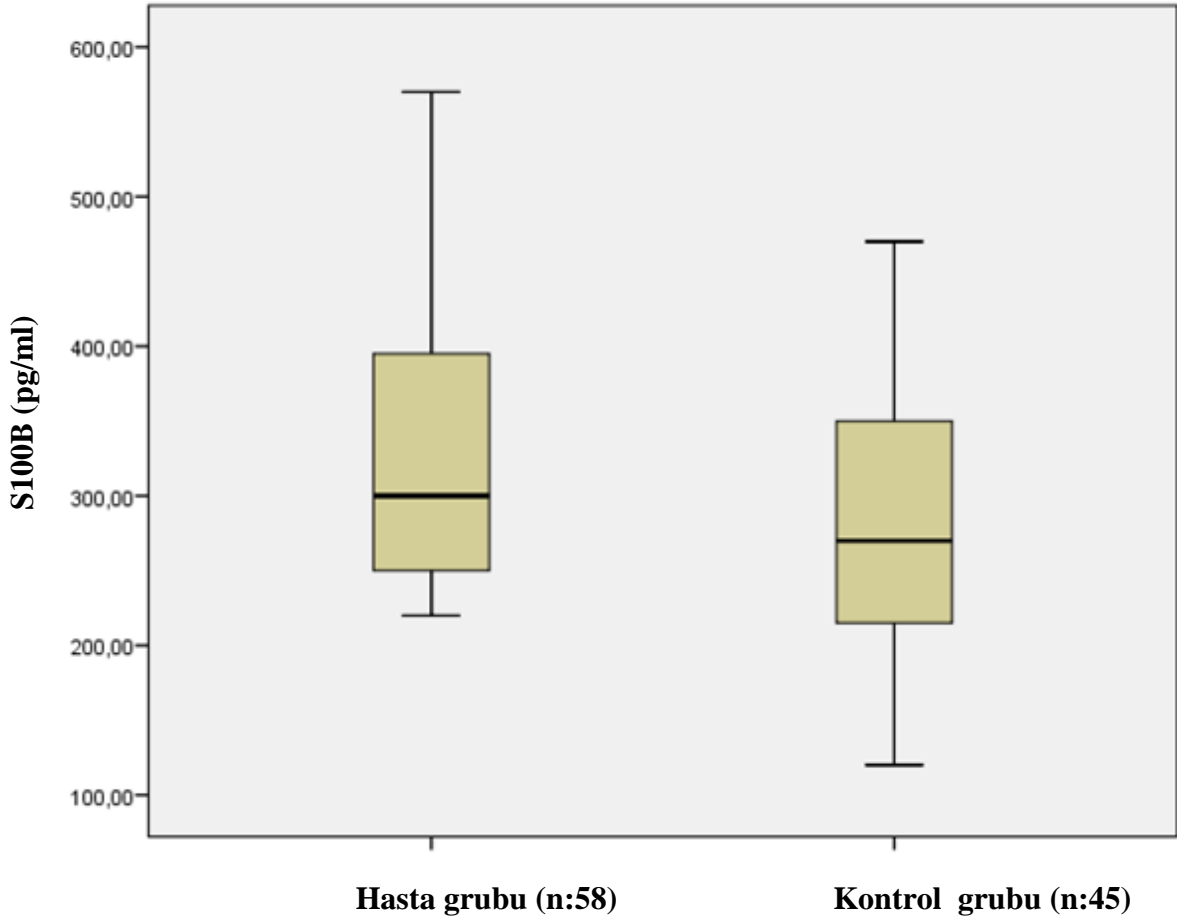
Ortalama ± Standart Sapma



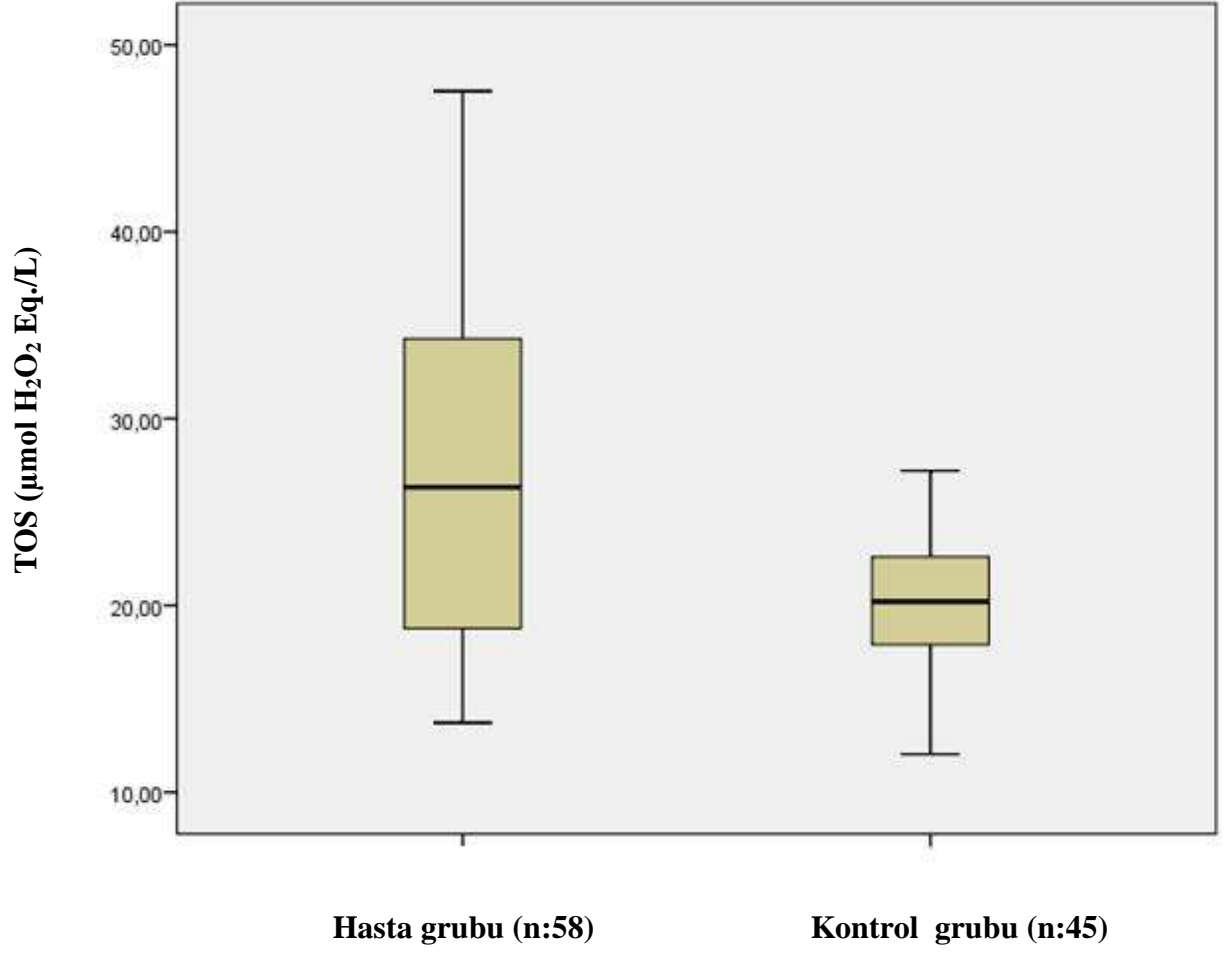
**Tablo 9.** Hasta ve Kontrol gruplarının Oksidatif Stres ve S100B düzeyleri

| Parametreler                                   | Diabet Anne Bebeği<br>(n=58) | Kontrol Gurubu<br>(n=45) | <i>p</i> |
|--|------------------------------|--------------------------|----------|
| TAS ( mmol Trolox Eq./L)                       | 0,97 ± 0.08                  | 0,98 ± 0.07              | 0,446    |
| TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq./L) | 27,05 ± 8,89                 | 19,76 ± 3,61             | <0.001   |
| OSİ (Arbitrary Unit)                           | 2,79 ± 0,90                  | 2,01 ± 0,39              | <0.001   |
| S100B (pg/mL)                                  | 331,03 ± 108,40              | 284,00 ± 89,35           | 0,023    |

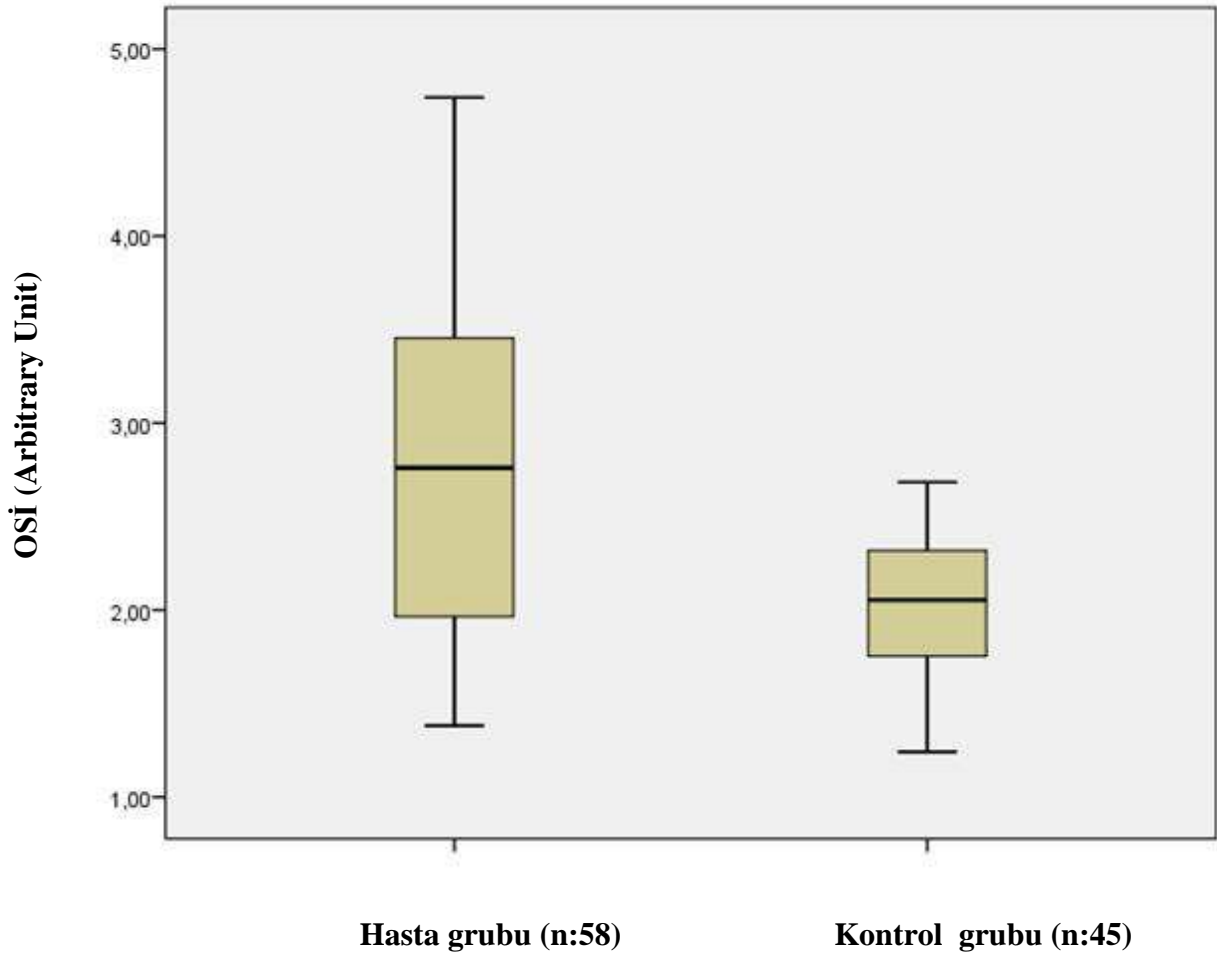
Ortalama ± Standart Sapma



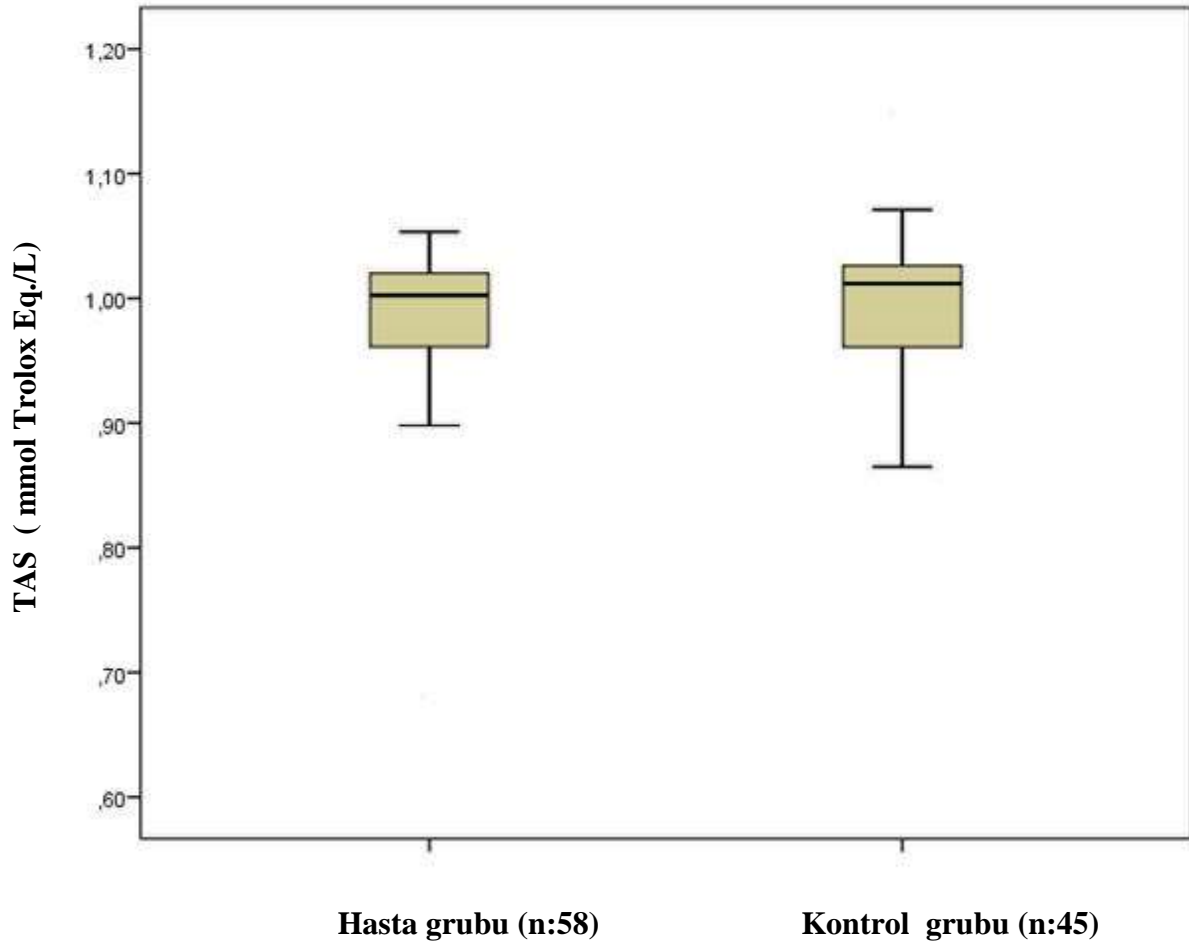
**Şekil 3.** Diabetik anne bebeği ve kontrol grubunda S100B düzeyleri



**Şekil 4.** Diabetik anne bebeği ve kontrol grubu TOS değerleri



Şekil 5. Diabetik Anne bebeği ve kontrol grubu OSİ değerleri



**Şekil 6.** Diabetik Anne bebeği ve kontrol grubu TAS değerleri

Hasta grubunda S100B ile TAS arasında pozitif korelasyon saptanmadı. ( $p=0,12$ ,  $r=0,22$ )

Hasta grubunda S100B ile TOS arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,471$ ,  $p=0,001$ ).

Hasta grubunda S100B ile OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,400$ ,  $p=0,004$ ).

Kontrol grubunda S100B ile TAS, TOS, OSİ arasında korelasyon saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetes Mellitus, kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin sekresyonu azlığı veya insülinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda, zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar (14).

Diyabetik anne bebeğinde konjenital anomalilerin artmasında birçok etyolojik faktör suçlanmıştır. Bunlar arasında genetik faktörler, teratojen ajanlar, maternal vasküler hastalık ve maternal diyabetin metabolik etkileri bulunur. Fetal hiperinsülinemi temel patojenik faktördür (170, 171). Hamilelik öncesi maternal obezite ile konjenital malformasyonlar arasında ilişki vardır. Yapılan bir çalışmada İntra Uterin glukoz artışı ve ona bağlı ürünlerin artışının Embriyotoksik olduğu, yine benzer şekilde oksidatif stres artışının apoptozisi arttırdığı ve teratojen etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (172).

Hamilelerde metabolik kontrolün daha iyi yapılıyor olmasına rağmen, diyabet hala risk faktörüdür (173). Malformasyonlardan gebeliğin erken dönemlerinde serum glikoz, keton cisimcikleri ve somatomedin inhibitörlerindeki değişiklikler sorumludur. Konjenital malformasyonlar zayıf diyabetik kontrol ve hiperglisemi ile birlikte. PGD (Pregestasyonel Diabet) tanımlı hamileliklerde fetal malformasyonların sayısını azaltmak için, ilk trimesterde glikoz seviyesini açlıkta 5.8 mmol/l ve toklukta 9.1 mmol/l altında tutmak gerekir. Konjenital malformasyonlar anne yaşı, doğum sayısı, Gestasyonel Diabet (GD) öyküsü ve glisemik parametreler ile de ilişkilidir (173-176).

S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. 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 (177). Travmatik kafa hasarlarında ortalama S100B kan düzeylerinin şiddetli hasarlara oranla minör hasarlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (178). Benzer bir şekilde Rocha ve ark. (179) yakın zamanda şiddetli travmatik beyin hasarından sonraki ölümcül sonuçlara yol açan durumlarda ortalama S100B düzeylerinin (2.10 µg/L), hayatta kalan hastalardan daha yüksek

(0.85 µg/L) olduğunu göstermişlerdir. BOS'da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (180). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (181-183). Xie LJ ve arkadaşlarının (184) yaptığı çalışmada özellikle beyaz cevher hasarı olan preterm bebeklerde beyin hasarının ciddiyetini göstermede serum S100B artışının iyi bir erken uyarıcı biyokimyasal marker olabileceği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise otistik çocuklarda serum S100B düzeyi hastalığın şiddetiyle korele bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun otistik çocuklarda altta yatan nöropatolojiyi gösterebileceğini belirtmişlerdir (185).

Postmortem çalışmalarda AH'li hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (186). Green ve ark. (187) AH'li hastaların BOS'unda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında S100B konsantrasyonunda artış saptamışlardı. Mecocci ve ark. (188) yaptıkları çalışmada AH ve kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri arasında bir fark bulmamışlardı. Chaves ve ark. (189) AH hastalarında serum S100B ve NSE düzeylerini inceledikleri çalışmada serum S100B düzeylerini AH hasta grubunda daha düşük, serum NSE düzeyleri ise hasta ve kontrol grubunda aynı bulmuşlardır.

Creutzfeld-Jakob Hastalığı'nda Otto ve ark. (190) artmış S100B düzeyi bildirdiler. Yüksek serum konsantrasyonu daha kısa süre hayatta kalmayla ilişkili bulunmuştur. Otto ve ark. (191) Amiyotrofik Lateral Sklerozis'li hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında serum S100B konsantrasyonları arasında herhangi bir fark bulmamışlardır. Ancak hastalık ilerledikçe S100B düzeyleri azalmıştır. AH ve CJH gibi nörodejeneratif hastalıklarda hasardan sonraki astrositik aktivite, hasarın derecesiyle uyumlu olan, artmış serum S100B yapımından sorumlu tutulmuştur (188, 191).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişiminde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda bazı gruplar psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda S100B çalışmalarını başlatmıştır (192). Wiesmann ve ark. (192) akut psikotik şizofrenik hastalarda serum S100B konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdi. Bu bulgu Lara ve ark. (193) tarafından ilaç tedavisi almamış akut hastalarda hastalık süreciyle ters ilişkili olarak

bulunmuştur. Rothermundt ve ark. (194) akut, ilaç tedavisi almamış evrede ve nöroleptik tedaviden 6 hafta sonra şizofrenik hastaları incelemiştir. Bir kez daha hastalığın akut evresinde artmış serum S100B düzeyi gösterilmiştir. Tersine, Gattaz ve ark. (195) kronik şizofreni hastalarında azalmış S100B düzeylerini bildirmişlerdir. Artmış S100B düzeyleri ya dejeneratif mekanizmanın ya da daha büyük olasılıkla bilinmeyen dejeneratif sürece cevaben gelişen rejeneratif aktivitenin bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Hiperglisemi hücre dışı GABA'yı düşürüp esas olarak genel nöroinhibisyonu azaltarak nöronal hasarı arttırlar (177).

Bizim çalışmamızda Diabetik anne bebekleri ile sağlıklı annelerin sağlıklı bebekleri karşılaştırıldığında S100B düzeyi Diabetik anne bebeklerinde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürde Diabetik anne bebeklerinde serum S100B düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmamızı karşılaştıracağımız klinik bir çalışma bulunamamıştır. Baydaş G ve ark. (196) yaptığı deneysel Rat çalışmasında Diabetik hale getirilen ve normal ratlar karşılaştırılmış olup diabet oluşturulan grupta glial ve nöronal hasarın belirteci olan S100B'nin ortalama değerleri, kontrol grubunun S100B ortalama değerlerine göre anlamlı artış göstermişler. Yüksek glukoz düzeyli diyabet esnasında nöronal doku hasarı gözlenmiş ve bu oksidatif hasarla sonuçlanan serbest radikal üretimine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda DAB'lerinde kontrol grubuna göre S100B düzeyinde anlamlı artış görülmüş olup DAB'lerinin yüksek glukoz seviyelerine maruz kalması sonucu artan oksidatif stresin nöronal hasara yol açtığını düşünmekteyiz.

Serbest oksijen radikallerinin (SOR), doku hasarı ve değişik hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller biyolojik sistemlerde sürekli olarak üretilmektedir (197). Vücutta lipid, protein ya da DNA oksidasyonu gibi etkiler yapabilirler. Akciğerler, oksidan ajana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (198).

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (199-202).

Bizim çalışmamızda diabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre TAS düzeyinde anlamlı fark gözlenmezken, TOS ve OSİ düzeylerinde anlamlı derecede artış saptandı. Hiperglisemi esnasında serbest oksijen radikallerinde bir artış meydana gelir. Bu radikaller hücre membranının lipoperoksidasyonu ve okside proteinlerin DNA hasarı yapmasıyla nöronal hücre ölümüne katkıda da bulunurlar (203). Tedavi edilmeyen yüksek glukoz düzeyli Diabetik annelerin bebeklerinde doku hasarı gözlenmiş ve bu oksidatif hasarla sonuçlanan serbest radikal üretimine bağlanmıştır (204, 205). Bu hasarın nedenlerinden biri antioksidanların tükenmiş olmasıdır. Diyabette serbest radikallere karşı savunma sistemindeki bir azalma ve artmış glutamaterjik aktivite glial hassasiyetin sebebi olabilir. Astrositlerin diyabetli ilgili oksidatif stres duyarlılığı nöronları hasara daha duyarlı hale getirmektedir (206). Brownlee ve ark. (207) hiperglisemi sırasında süperoksit yapımının, diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu saptamıştır. Bu da çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hasta grubunda S100B ile TAS arasında pozitif korelasyon saptanmadı ( $p=0,12$ ,  $r=0,22$ ). Hasta grubunda S100B ile TOS arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,471$ ,  $p=0,001$ ). Hasta grubunda S100B ile OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı. ( $r=0,400$ ,  $p=0,004$ )

Diyabet glutamat salınımı ve NMDA reseptör aktivitesini arttırabilir (208). Glutamat özellikle bir kalsiyum akını oluşturup bu da reaktif oksijen türlerini arttırıp transmembran iyon dengesizliğine yol açar. Bu serbest radikaller nöron ve glial hücreler içersinde proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle sonuçlanan bir makromolekül akınına aktiflerler. Glial hücreler bu oksidatif harekete yanıt olarak S100B üretirler. Mevcut bulgular ve son bildirilen çalışmalarla birlikte açıkça diyabette muhtemel oksidatif stresle sonuçlanan reaktif gliozisin meydana geldiği konusunda fikir birliğine varılmıştır (209, 210). Bu da oksidatif stres arttıkça nöronal hasar markırı olan S100B düzeyininin artışını açıklayabilir

Ayrıca bu çalışmamızda DAB'lerinin kontrol grubuna göre annelerin daha yaşlı ve doğum sayısının daha fazla olması nedeniyle oksidatif stresi daha da arttırdığı ve bu durumun S100B artışına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; Bu çalışma Diabetik anne bebeklerinde S100B'de anlamlı artış ve S100B, TAS, TOS ve OSİ ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışmada Diabetik anne bebeklerinde S100B ve TOS ve OSİ kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu sonuç



diabetik anne bebeklerinde hiperglisemik kontrolün Diabetik anne bebekleri üzerinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda Diabetik anne bebeklerinde S100B'nin yüksek olarak saptanması ayrıca S100B düzeyi ile TOS, OSİ arasında pozitif korelasyon saptanması bakımından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes care.* 1992; 15: 1251-7.
2. Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi.* H.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. 1997; 18: 92-108.
3. Kızıltan M. Diyabet ve periferik nöropati. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997; 69-77.
4. Nagdyman. Protein S-100 is present in extracerebral fluids before and after cardiac surgery. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45: 409-12.
5. Kenangil G, Yalçın A.D. Haklar G, Cacina H, Forta H. Relation of serum S-100 protein to infarct size and clinical prognosis. *Marmara Medical Journal.* 2004; 17(3); 105-8.
6. Thorngren-jerne K, Alling, C; Herbst, A; Amer-wahlin I; Marsal K. S100 Protein in Serum as a Prognostic Marker for Cerebral Injury in Term Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy *Pediatric Research.* 2004 - 55 ( 3 ) - 406-12 Articles.
7. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin chem.* 2002; 48: 2097-104.
8. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique.* 2003; 60: 540-51.
9. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O. S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech.* 2003; 60: 614-32.
10. Gazzolo D, Bruschettoni M, Lituania M, Serra G, Santini P, Michetti F et al. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk-formulae milks. *Clin Nutr.* 2004; 23: 23-6.
11. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi *YYÜ Vet . Fak. Derg.* 2004; 15(1-2) : 91-6.
12. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxjgen radicals and human discase. *J. Annals. int. Med.* 1987; 107(6): 526-45.

13. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; Saudi Med J, 2002; 23(4): 373-8.
14. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care. 1997 ; 20: 7-8.
15. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care. 2005; Volume 28, suppl 1, 37-42.
16. Baekkeskov S, Neilsen JH. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature 1982; 298: 167-9.
17. Schott M, Schatz D, Atkinson M. GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus; J Autoimmunity. 1994; 7: 865-72.
18. Atkinson MA, Macleran NK. Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent mellitus? Diabetes. 1986; 35: 894-8.
19. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal- Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2004: 1023-61.
20. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care. 2003; 26(1); 103-5.
21. Metzger BE, Coustan DR; Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998: 21, suppl 2, 167-8.
22. Metin A, Goksun A. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları 2003; 2. baskı Güneş Kitabevi Sayfa 2279-2331.
23. Yrd. Doç. Dr. Serdar Özşener (Steven G.Gabbe'den) Diabetes mellitus, Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri, 2004; 3'ncü baskı, sayfa 253-63.
24. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US, Diabetes Care. 1995 ; 18 (7): 1029-33.
25. Coustan DR. Gestational diabetes. Diabetes in America, National Institutes of Health. 1995; 95: 703-17.

26. Silverman BL: Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*. 1991; 40(2): 121-5.
27. Lupo VR: Recurrence of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Gestational Diabetes*. 1988; 4: 123-6.
28. Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics 21' th ed*. Appleton & Lange 2001; 567-618.
29. Metzger BE, Couston DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21: 161.
30. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1. baskı Guneş Kitabevi: 2006: 435-50.
31. O'Sullivan JB: Screening criteria for high risk gestational diabetic patients *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 116: 895-900.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994; 73: 572-3.
33. Berkus MD, Langer O: Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 344-5.
34. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2002; 162-82.
35. Green AA, Solte'sz G: The infant of a diabetic mother: In: *Textbook of Neonatology* Robertson NCR (ed). Churchill Living ston p. 1992: 333-8.
36. Pildes RS: Infants of diabetic mothers. In: *Neonatology, Pa thophysiology and management of the newborn*. Avery GB (ed). Philadelphia, Lippincott and Co 1987: 332-6.
37. Cowent RM, Schwartz R: The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1992; 29: 11213-4.
38. Weingold AB: Diabetes in pregnancy. In: Given JR (ed). *En docrinology of pregnancy*. Chicago, Year book medical publish ers. 1981; 32: 737-8.

39. Dağoğlu T. Diabetik anne ocuğu. In: Dağoğlu T. (ed). Neonataloji. İstanbul: Nobel tip kitabevleri, 2000: 629-31.
40. Cowett RR: Hypoglisemia and hyperglisemia in the newbern. In: Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA, Fox WW (eds). W. Saunders Company. Philadelphia. 1992: 440-4.
41. Block MB, Pildes RS, Mossabhoy NA, Steiner DF, Rubenstein AH. C-peptide immunoreactivity (CPR): a new method for studying infants of insulin-treated diabetic mothers. Pediatrics. 2006; 53: 923-8.
42. Brans YW, Huff RW, Shannon BL: Maternal diabetes and neonatal macrosomia. Postpartum maternal HbA1c levels and neonatal hypoglycemia. Pediatrics. 2005; 70: 576-81.
43. Widncss JA, Schwartz HC, Thompson E: Hemoglobin A1c in diabetic pregnancy. An indication of glucose control and fetal size. BR J Obstet Gynecol. 2004; 85: 812-9.
44. Ballard RA: Diabetes mellitus. In: Diseases of the newborn. Taeosch HW, Ballard RA, Avery ME (eds.) W.B. Saunders Com pany, Philadelphia p. 1991; 66: 71-2.
45. Diabetes in pregnancy. In: Given JR (ed). En docrinology of pregnancy. Chicago, Year book medical publish ers. 2001; 65: 347-8.
46. Block MB, Pildes RS-Mossabhov NA: C-peptide immunoraactivity (CRP): A new method for studying infants of in sulin-treated diabetic mothers. Pediatrics. 2003; 53: 923-8.
47. Brans YW, Huff RW, Shannon BL: Maternal diabetes and neonatal macrosomia. Postpartum maternal HbA1c levels and neonatal hypoglycemia. Pediatrics 1992; 70: 576-81.
48. Widncss JA, Schwartz HC, Thompson E: Hemoglobin A1c in diabetic pregnancy. An indication of glucose control and fetal size. BR J Obstet Gynecol. 1998; 85: 812-9.
49. Pildes RS: Infants of diabetic mothers. In: Neonatology, Pa thophysiology and management of the newborn. Avery GB (ed). Philadelphia, Lippincott and Co 332-36,1987.
50. Uludađ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi. 2006; 32: 87-91.
51. Green AA, Solte'sz G: The infant of a diabetic mother: In: Textbook of Neonatology. Robertson NCR (ed). Churchill Living ston p. 1992: 333-8.
52. Persson B ,Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998; 21 (1 2): 79-84.
53. Hadden DR. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34 Suppl 2: 8-12.

54. Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr.* 1991; 118: 103-7.
55. Roller MD, Kaplan S: Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers, an update. *Am J Perinatol.* 1988; 5: 353-8.
56. Breitwieser JA, Mayer RA, Sperling MA: Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr.* 2005; 96: 535-41.
57. *Perinataloji dergisi* 1993; 1(2):0 online yayın tarihi 1 Aralık 2004 Diabetik anne çocuğu.
58. Aucott SW, Williams TG, Hertz RH, Kalhan SC. Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol.* 1994; 31: 126-9.
59. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 1990; 85: 1-9.
60. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications.* 1996; 10: 294-301.
61. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD: Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population-based case control study. *Pediatrics.* 1990; 85: 1-7.
62. Mills JL, Knoop RH, Simpson JL: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *New Engl J Med.* 1988; 318: 671-6.
63. Edwards JRG, Newall DR: Relaxin as an aetiological factor in diabetic embryopathy. *Lancet.* 1988: 1428-30.
64. Cousins L: Congenital anomalies among IDM. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 333-6.
65. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 144: 768-773.
66. Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner M: Calcium metabolism in diabetic mothers, fetus and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 145: 1010-15.

67. Kuhlc Anderson GE, Hertel J, Mølsted-Pedersen L: Meta bolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours af ter birth. *Acta Pediatr Scand* 1992; 71: 19-25.
68. Hollingsworth AR: Endocrin and metabolic homeostasis in di abetic pregnancy. *Clin Perinatol.* 1993; 10: 593-8.
69. Spellacy WN: Evaluation and management of diabetes in pregnancy. *Adv Clin Obstet Gynecol.* 1994; 2: 34-8.
70. Ballard RA: Diyabetes mellitus. In: *Diseases of the newborn.* Taeosch HW, Ballard RA, Avery ME (eds.) W.B. Saunders Com pany, Philadelphia p. 1991: 66-71.
71. Riley WJ, Maclaren NK, Silverstein JH: The predictability of insulin-dependent diabetes mellitus. *Adv Pediatr* 1988; 35: 167-73.
72. Persson B, Geniz J, Moller E: Follow up of children of insu lin dependent (Type 1) and gestational diabetic mothers. *Acta Pe diatr Scand.* 1984; 6: 778-82.
73. B.W. Moore, A soluble protein characteristic of the nervous system, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 19: 739– 44.
74. R.H. Kretsinger, D. Tolbert, S. Nakayama, W. Pearson. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins.* Springer-Verlag. 1991; pp: 17 –37.
75. R. Donato. S100 proteins. *Cell Calcium.* 1986; 7: 123–45.
76. S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov, E.J. Okeefe, D. Parry, P.M. Steinert et al. The structure of human trichoy alin. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filamentassociated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 12164–76.
77. R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball, B.A. Dale, Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.
78. W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W McLeod, L.J. Perrot et al. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down’s syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1989; 86: 7611-5.
79. R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EFhand type. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1450: 191-231.

80. N. Pozdnyakov, A. Margulis, A. Sitaramayya. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry*. 1998; 37: 10701–8.
81. K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn, P. Greengard. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci*. 1984; 81: 3622–5.
82. C. Scotto, J.C. Deloulme, D. Rousseau, E. Chambaz, J.Baudier. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 4272–81.
83. 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*. 1986; 261: 11424–8.
84. Z. Xiong, D. O’Hanlon, L.E. Becker, J. Roder, J.F. MacDonald, A. Marks. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res*. 2000; 257: 281–9.
85. R. Donato. Calcium-sensitivity of brain microtubule proteins in the presence of S100 proteins. *Cell Calcium*. 1985; 6: 343–61.
86. 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.
87. 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.
88. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33: 131–42.
89. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *Biol Chem*. 1992; 267: 9689–94.
90. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 614–32.



91. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R et al. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics*. 2006; 118: 747–54.
92. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschettoni M, Kornacka M, Lituanica M 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.
93. D. Kligman, D.R. Marshak. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 7136–9.
94. F. Winningham-Major, J.L. Staecker, S.W. Barger, S. Coats, L.J. Van Eldik. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol*. 1989; 109: 3036–71.
95. L.J. Van Eldik, B. Christie-Pope, L.M. Bolin, E.M. Shooter, W.O. Whetsell. Jr. Neurotrophic activity of S100 in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res*. 1991; 542: 280–5.
96. S. Ueda, E.T.K. Leonardi, J. Bell, E.C. Azmitia. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. *Mol Brain Res*. 1995; 29: 365–8.
97. 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.
98. 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.
99. K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger, S. Bergman, A. Widerberg, N. Danielsen. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res*. 1997; 753: 196–201.
100. B.S. O’Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng, S.R. Ribinson. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol. Learning Memory*. 1997; 67: 197–206.

101. R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno, G. Battaglia, I.D'Alimonte, M. D'Onofrio et al. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropicglutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275–81.
102. A.R. Alexanian, J.R. Bamburg. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF-kB, *FASEB J*. 1999; 13: 1611–20.
103. H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato, H. Rauvala. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 40096–105.
104. M. Neeper, A.M. Schmidt, J. Brett, S.D. Yan, F. Wang, Y.C. Pan et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992; 267: 14998–15004.
105. M.A. Hofmann, S. Drury, C. Fu, W. Qu, A. Taguchi, Y.Lu, C. Avila et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999; 97: 889–901.
106. V. Novitskaya, M. Grigorian, M. Kriajevska, S.Tarabykina, I. Bronstein, V. Berezin et al. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2000; 275: 41278–86.
107. R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger, L.J. Van Eldik. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 3554–8.
108. W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W.McLeod, L.J. Perrot et al. Braininterleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.
109. 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.
110. 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.

111. Li, S.W. Barger, L. Liu, R.E. Mrak, W.S.T. Griffin, S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem.* 2000; 74: 143–50.
112. M.A. Mariggio, S. Fulle, P. Calissano, I. Nicoletti, G.Fano. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience.* 1994; 60: 29–35.
113. S. Fulle, T. Pietrangelo, M.A. Mariggio, P. Lorenzon, L.Racanicchi, J. Mozrzymas et al. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca<sup>2+</sup> binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol.* 2000; 85: 243–53.
114. C. Adami, G. Sorci, E. Blasi, A.L. Agneletti, F. Bistoni, R. Donato. S100B expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
115. R.Donato. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J BioChem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.
116. 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; 56: 61-7.
117. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschetti M et al. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem.* 2006; 52: 819-26.
118. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502-6.
119. Tskitishvili E, Komoto Y, Tema-Asano K, Hayashi S, Kinugasa Y, Tsubouchi H et al. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755-61.
120. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. *Neurocrit Care.* 2007; 6(2):121-38. Review.
121. Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiropoulos I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76-9.

122. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.
123. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 $\alpha$ + microglia and S100 $\beta$ + astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
124. Griffin WST, Sheng JG, McKenzie JE, Royston MC, Gentleman SM, Brumback RA et al. Life-long overexpression of S100 $\beta$  in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 1998; 19: 401–5.
125. Marks A, O'Hanlon D, Lei M, Percy ME, Becker LE. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res*. 1996; 36: 343–8.
126. Royston MC, McKenzie JE, Gentleman SM, Sheng JG, Mann DMA, Griffin WST et al. Overexpression of S100B in Down's syndrome: correlation with patients age and with  $\beta$ -amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999; 25: 387–93.
127. Pena LA, Brecher CW, Marshak DR. Beta amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
128. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V et al. Elevated plasma levels of S-100 $\beta$  protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1508–11.
129. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001; 66: 89–93.
130. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Keller C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100 $\beta$  in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88–90.

131. Yuksel D, Yilmaz D, Uyar NY, Senbil N, Gurer Y, Anlar B. Tau proteins in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 2010; 32: 467–71.
- 132- Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stres and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004; 16: 200-3.
- 133- Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 707-27.
- 134-Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamaguchi R et al. Cigarette Smoking induces an increase in oxidative damage, 8- hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis.* 1997; 18: 1763-6.
- 135- Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16: 33-50.
- 136- Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human preipheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 2005; 106: 29–40.
- 137- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41: 1819–28.
- 138-Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993; 49: 479–80.
- 139- Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res.* 1994; 54(7 Suppl):1969-75.
- 140- Southorn P, Powis G. Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 1988; 63(3): 381–8.
- 141- Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi.* 2002; 33(2): 110-8.
- 142- McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26: 351–7.

- 143- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–7.
- 144- Asad SF, Singh S, Ahmad A. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*. 2001; 137: 59-74.
- 145- Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic Res*. 1996; 25: 439-54.
- 146-Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. A report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and interpretation and uses of dietary reference intakes. Washington DC. National Academy Press. 2000; p.1-506.
- 147-Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol*. 1999; 37: 949-62.
- 148- Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants in nutrition, health and disease. 1st ed. New York. Oxford University Press. 1994; 93: 290-3.
- 149- Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate*. 2001; 79: 180-6.
- 150-Buhimschi IA, Buhimshi CS, Pupkin M. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 181-8.
- 151- Scandalios JG: The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*. 2002; 27: 483-6.
- 152- Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları. 1995; 42-5.
- 153- Zhao J, Liu XJ, Ma JW. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev*. 2004; 77: 89-98.
- 154- Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition*. 2002; 18: 872-9.

- 155- Rose RC, Bode AM. Biology of free-radical-scavengers- an evaluation of ascorbat. FASEB J.1993; 7: 1135-42.
- 156- Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? FASEB J. 1999; 13: 1007-24.
- 157- Suh J, Zhu BZ, Frei B. Ascorbate does not act as apro-oxidant toward lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. Free Radic Biol Med. 2003; 34: 1306-14.
- 158- Notrhop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. Clinica Chimica Acta. 2007; 377: 14-38.
- 159- Chow CK. Vitamin C and cigarette smoke exposure. In: Packer L, Fuchs J, editors. Vitamin C in health and disease. New York: Marcel Dekker Inc. 1997; 4: 413-24.
- 160- Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Vopr Pitan. 2005; 74: 10-3.
- 161- Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 1989; 119: 109-11.
- 162- Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H: Profiles of antiosidants in human plasma. Free Radic Biol Med. 2001; 30(5): 456–62.
- 163- 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.
- 164- Sivonová M, Zitnanová I, Hlincíková L, Skodáček I, Trebatická J, Duracková Z ET AL. Oxidative stress in university students during examinations. Stress. 2004; 7: 183-8.
- 165- Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochem Pharmacol. 1995; 49: 1341-8.
- 166- Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? Redox Rep. 2004; 9: 145-52.

- 167- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1999; 9: 515-40.
- 168- Hensen PM, Johnston RB. Tissue injury in inflammation. *J Clin Invest.* 1997; 79: 669–74.
- 169- Rajasekaran K. Seizure-induced oxidative stress in rat brain regions: blockade by nNOS inhibition. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 80: 263-72.
- 170- Miller E, Hare JW, Cloherty JP. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1991; 304: 1331-4.
- 171- Rıza Madazlı, Abdullah Tuten, Zerrin Calay. Gestasyonel diyabetik gebeliklerde plasentaların değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik Dergisi.* 2007; 17: 89-93.
- 172- 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.
- 173- Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology.* 2001; 64: 98-106.
- 174- Rajdl D, Racek J, Steinerova A. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res.* 2005; 54: 429-36.
- 175- Jolly M, Robinson S. The causes and effects of fetal macrosomia in mothers with type 1 diabetes. *J Clin Pathol.* 2000; 53: 889-90.
- 176- Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy-prediction of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84: 17-25.
- 177- Sermer M. *Diabetes Care.* 1998; 2: 3-42.



- 178- Rotherl RD, Woertgen C, Holzschun M, Metz C, Brawanski A. S100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. 1998; 45: 765–7.
- 179- Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, André C, Grivicich I, Zanoni C 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.
- 180- Van Eldik LJ, Wainwright MS. *Restor Neurol Neurosci*. 2003; 21(3-4): 97-108.
- 181- Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetti M, Kornacka M, Lituania M 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.
- 182- Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M. *Prog Brain Res*. 2007; 161: 317-25.
- 183- Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res*. 2001; 49: 502-6.
- 184- Xie LJ, Li HJ, Zhu JX. Relationship between serum S100B protein level and brain damage in preterm infants *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012;14(7): 485-8.
- 185- Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. A lack of association between elevated serum levels of 100B protein and autoimmunity in autistic children. *Neuroinflammation*. 2012; 9: 54.
- 186- Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. *Prog Clin Biol Res*. 1991; 373: 133-52.
- 187- Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor M.N. Increased S100B in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett*. 1997; 235: 5–8.
- 188- Mecocci P, Parnetti L, Romano G, Scarelli A, Chionne F, Cecchetti R et al. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neuroimmunol*. 1995; 57: 165–70.
- 189- Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 6-7.

- 190- Otto M, Wiltfang J, Schutz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ*. 1998; 316: 577–82.
- 191- Otto M, Bahn E, Wiltfang J, Boekhoff I, Beuche W. Decrease of S100 beta protein in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 1998; 240: 171–3.
- 192- Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M et al. *Restor Neurol Neurosci*. 2003; 21: 159-69.
- 193- Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Goncalves CA, Fonseca M et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatric Res*. 2001; 35: 11–4.
- 194- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. *Ageing Res Rev*. 2005; 4(2): 141-94.
- 195- Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Goncalves CA, Tort AB et al. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophr Res*. 2000; 43: 91–5.
- 196- Rothstein JD, Kuncl RW. Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 1995; 65: 643–51.
- 197- 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.
- 198- Vural H, Uzun K, Erel U. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları*. 1999; 10: 77-83.
- 199- Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2006.
- 200- 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.
- 201- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*. 2004; 37: 112-9.
- 202- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005; 47: 119-29.

203-Hawkins CL, Davies MJ. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1504: 196– 219.

204- Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH, Song D, Phillis JW. The effect of topical insulin on the release of excitotoxic and other amino acids from the rat cerebral cortex during streptozotocin-induced hyperglycemic ischemia. *Brain Res*. 2000; 872: 29–36.

205- Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain*. 1998; 76: 151–7.

206- Petroff OA, Rothman DL, Behor KL, Lamoureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol*. 1996; 39: 95–9.

207-Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813-20.

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- 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.

210- 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.