

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA
OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN KULLANIMININ
İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNE (AGE) VE
RESEPTÖR (RAGE) DÜZEYİNE ETKİSİ**

ASUMAN KURT

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. Z. GÜLNUR ANDİCAN**

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Biyokimya Programında Asuman Kurt tarafından hazırlanan "Tip 2 Diyabetik Hastalarda Omega-3 Yağ Asitlerinin Kullanımının İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) ve Reseptör (RAGE) Düzeyine Etkisi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

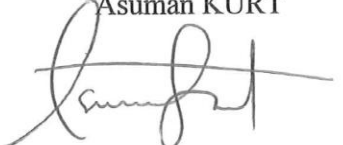
20 / 07 / 2011

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1. Prof. Dr. Hüseyin SÖNMEZ (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı)	
2. Doç. Dr. Z. Gülnur ANDİCAN (Tez Danışmanı) (İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı)	
3. Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı)	
4. Prof. Dr. Gülden BURÇAK (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı)	
5. Doç. Dr. Yıldız İYİDOĞAN (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Asuman KURT


İTHAF

Bu tez çalışmamı, bana eğitim hayatım boyunca sonsuz desteklerini, saygılarını ve sevgilerini esirgemeyen canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp.Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum tez projemin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden çok yararlandığım, emeğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, anlayışlı, sabırlı, bilime bakış açısını ve insani değerlerini kendime örnek aldığım ve ayrıca öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Zeynep Gülnur ANDİCAN'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilime bakış açısını, biyokimya bilgisini, öğrenme arzusunu, etik anlayışını takdirle karşıladığım saygıdeğer hocam ve eski Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gülden BURÇAK'a,

Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen başta Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hüseyin SÖNMEZ olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez projesinde klinik anlamda desteği ve yakınlığından dolayı başta sayın Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA olmak üzere İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp.Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'na ve tüm Diyabet ve Endokrinoloji Polikliniği çalışanlarına,

Fikret Biyal Merkez Biyokimya Laboratuvarındaki yardımlarından dolayı başta yöneticisi sayın Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU olmak üzere ve sayın Doç. Dr. Murat BOLAYIRLI ile tüm Merkez Biyokimya çalışanlarına,

Projede araştırma için yararlandığım laboratuvar ve cihazlardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'na,

Eğitimim boyunca benimle birlikte olan, manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım ile Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına ve canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asuman KURT

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 7124

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XVI
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. AMERİKAN DİYABET DERNEĞİNİN KRİTERLERİNE GÖRE DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI	4
2.1.2. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ.....	6
2.1.3. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI	7
2.1.4. GLİKEHEMOGLOBİN (Hb A _{1c}).....	7
2.1.5. İNSÜLİN BİYOSENTEZİ, SEKRESYONU VE ETKİSİ	9
2.1.6. TİP 2 DİABETES MELLİTUS PATOGENEZİ.....	11
2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS'TA KULLANILAN ORAL ANTİHİPERGLİSEMİK AJANLAR	13
2.2. MAİLLARD REAKSİYONU VE ÜRÜNLERİ.....	16
2.2.1. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN (AGE) KİMYASI.....	16
2.2.2. AGE TÜRLERİ.....	18
2.2.3. AGE'LERİN ÖZELLİKLERİ VE TESPİTİNDE KULLANILAN ANALİTİK YÖNTEMLER	22
2.2.4. AGE'LERİN ETKİLERİ	23
2.2.4.1. AGE'LERİN EKSTRASELLÜLER ETKİLERİ.....	24
2.2.4.2. AGE'LERİN İNTRASELLÜLER ETKİLERİ	24
2.3. AGE RESEPTÖRLERİ	26

2.3.1. RAGE YAPISI VE VARYANLARI.....	28
2.3.2. sRAGE’NİN ÖLÇÜLMESİ.....	32
2.3.3. RAGE LİGANDLARI.....	32
2.3.4. RAGE ARACILI NF KAPPA B AKTİVASYONU	34
2.4. DİYABETİK KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNDE AGE’LERİN VE RAGE’NİN ROLÜ	36
2.4.1. DİYABETİK NEFROPATİ.....	36
2.4.2. DİYABETİK RETİNOPATİ	37
2.4.3. DİYABETİK KATARAKT	38
2.4.4. DİYABETİK NÖROPATİ.....	38
2.4.5. DİYABETİK ATEROSKLEROZ.....	39
2.5. YAĞ ASİTLERİ	41
2.5.1. YAĞ ASİTLERİNİN İSİMLENDİRİLMESİ.....	42
2.5.2. ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ	43
2.5.3. ESANSİYEL YAĞ ASİDİ KAYNAKLARI.....	46
2.5.4. ESANSİYEL YAĞ ASİDİ EKSİKLİĞİ.....	47
2.5.5. OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNDEN EPA VE DHA.....	47
2.5.6. İNSAN SAĞLIĞINDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ÖNEMİ	49
2.5.7. DİYABETTE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ÖNEMİ.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. GEREÇLER.....	52
3.2. KİMYASAL MADDELER	52
3.3. YÖNTEMLER.....	53
3.3.1. KARBOKSİMETİL LİZİN ANALİZİ	53
3.3.2. PENTOZİDİN ANALİZİ.....	55
3.3.3. sRAGE ANALİZİ.....	58
3.3.4. NF KAPPA B ANALİZİ.....	60
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	63
4. BULGULAR.....	64
4.1. KORELAYON BULGULARI.....	79
5. TARTIŞMA	83
KAYNAKLAR	90
ETİK KURUL KARARI.....	117

ÖZGEÇMİŞ118

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: RAGE ligandları ve bağlandıkları bölgeler (237).....	33
Tablo 2-2: Doymuş yağ asitleri (130).....	41
Tablo 2-3: Tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri (130).....	42
Tablo 2-4:Çeşitli uluslararası bilimsel çevreler tarafından günlük tüketilmesi tavsiye edilen omega-3 yağ asidi miktarları (73).....	47
Tablo 4-1: Omega-3 kullanım öncesine ait demografik özellikler.....	67
Tablo 4-2: Omega-3 kullanım sonrasına ait demografik özellikler.....	68
Tablo 4-3: Omega-3 kullanım öncesinde ölçülen parametrelerin değerleri.....	69
Tablo 4-4: Omega-3 kullanım sonrasında ölçülen parametrelerin değerleri.....	70
Tablo 4-5: Omega-3 kullanım öncesine ait biyokimyasal veriler.....	71
Tablo 4-6: Omega-3 kullanım sonrasına ait biyokimyasal veriler.....	73
Tablo 4-7: Omega-3 kullanım öncesinde ve omega-3 kullanım sonrasında Ortalama \pm SD değerleri ve eşleştirilmiş t-Testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.....	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Hb A _{1c} 'nin oluşumu (170).....	8
Şekil 2-2: Gen ekspresiyonunun insulin ile düzenlenmesi (97)	10
Şekil 2-3: Glikojen sentazın insulin ile aktifleşmesi (97).....	11
Şekil 2-4: Tip 2 Diabetes Mellitus patogenezine genel bir bakış (45).....	12
Şekil 2-5: AGE oluşumunda yer alan temel basamaklar (36).....	17
Şekil 2-6: Reaktif karbonil bileşiklerin oluşumu ve metabolizması (36)	18
Şekil 2-7: Endojen AGE türlerinin oluşum yolları (47)	19
Şekil 2-8: Çapraz bağ oluşturan fluoressan AGE yapıları (3).....	20
Şekil 2-9: Çapraz bağ oluşturan non-fluoressan AGE'lerin yapıları (3).....	20
Şekil 2-10: Çapraz bağ yapmayan non-fluoressan AGE'lerin yapıları (3)	21
Şekil 2-11: AGE'lerin ekstrasellüler ve intrasellüler etkileri (80).....	25
Şekil 2-12: Membranda bulunan RAGE'nin yapısı (121)	29
Şekil 2-13: Membranda bulunan başlıca RAGE izoformları (36)	29
Şekil 2-14: sRAGE üretimindeki mekanizmalar (128).....	31
Şekil 2-15: Çeşitli RAGE izoformları (105).....	31
Şekil 2-16: AGE'lerin genel etkileri (77)	35
Şekil 2-17: RAGE bağımlı NF Kappa B aktivasyonu (82).....	35
Şekil 2-18:İnsan metabolizmasına göre yağ asitlerinin sınıflandırılması (242)	43
Şekil 2-19: Çoklu doymamış yağ asitlerinden eikosanoidlerin sentezi (55).....	44
Şekil 2-20: Omega-3 yağ asitleri tarafından düzenlenen nükleer transkripsiyon faktörleri (65).....	46
Şekil 2-21: Eikosapentaenoik ve Dokosaheksaenoik aside ait şekiller (133).....	48
Şekil 3-1: CML standart grafiği	55
Şekil 3-2: Pentozidin standart grafiği	57
Şekil 3-3: sRAGE standart grafiği	60
Şekil 3-4: NF Kappa B standart grafiği	62
Şekil 4-1 Sistolik kan basıncı (mmHg) düzeyi histogramı	76
Şekil 4-2: Diyastolik kan basıncı (mmHg) düzeyi histogramı.....	76
Şekil 4-3: Açlık kan glukoz (mg/dL) düzeyi histogramı	77
Şekil 4-4: Hb A _{1c} (%) düzeyi histogramı.....	77
Şekil 4-5: Pentozidin (pmol/mL) düzeyi histogramı	78

Şekil 4-6: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden açlık kan şekeri ile HbA _{1c} ’nin korelasyon grafiği	81
Şekil 4-7: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden tokluk kan şekeri ile HbA _{1c} ’nin korelasyon grafiği	81
Şekil 4-8: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden HbA _{1c} ile pentozidinin korelasyon grafiği.....	82

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adenozin difosfat

AFGP: Alkil formil glikozil pirol

AGE: Advanced glycation end products-İleri glikasyon son ürünleri

AGE-R1: OST-48

AGE-R2: 80H-K fosfoprotein

AGE-R3: Galektin-3

ALE:Advanced lipooxidation end products-İleri lipooksidasyon ürünleri

ALİ: Arjinin-lizin imidazol

ALT: Alanin transaminaz

AOPP:Advanced oxidation protein products-İleri protein oksidasyon ürünleri

AST: Aspartat Transaminaz

ATP: Adenozin-5'-trifosfat

CDA: Canadian Diabetes Association

CEL: N^ε-Karboksietil lizin

CML: N^ε-Karboksimetil lizin

COX: Siklooksijenaz

cRAGE: cleaved RAGE

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

3DG: 3-Deoksiglukozon

DHA: Dokosahekzaenoik asit

DKA: Diyabetik ketoasidoz

dnRAGE: dominant-negative RAGE

DM: Diabetes Mellitus

ECM: Ekstrasellüler matriks

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay

Elk-1: ETS-like transcription factor

EPA: Eikosapentaenoik asit

ERK: Extracellular signal-regulated kinase

esRAGE: endojen sekretuar RAGE/RAGE-v1

FEEL-1: Fasciclin, EGF-like, Laminin-type EGF-like and link domain-containing scavenger receptor-1

fIRAGE: full-length RAGE

G: Glioksal

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDP: Guanozin difosfat

GLUT: Glukoz taşıyıcısı

GOLD: Glioksal lizin dimer

Grb2: Growth factor receptor-bound protein 2

GS: Glikojen Sentaz

GSK3: Glikojen sentaz kinaz 3

GTP: Guanozin-5'-trifosfat

HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c} / Glikehemoglobin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HNF: Hepatic nuclear factor

HMGB1: High mobility group B1/Amphoterin

HPLC: Yüksek performans sıvı kromatografisi

HRP: Horseradish peroxidase

İCAM-1: Inter-Cellular Adhesion Molecule-1

İFG: İmpaired Fasting Glucose (Bozulmuş açlık glukozu)

İGT: İmpaired Glucose Tolerance (Bozulmuş glukoz toleransı)

İKK: İκB Kinaz kompleksi

İL-1β: İnterlökin-1β

İL-6: İnterlökin-6

İRS: İnsülin receptor substrate

JAK/STAT: Janus kinase, and signal transducer and activator of transcription

JNK: c-Jun N-terminal kinases

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LA: Linoleik asit

α-LNA: α-Linolenik asit

LOX: Lipooksijenaz

LOX-1: Lectin-like oxidized LDL receptor-1

LT: Lökotrien

LXR: Liver X receptor
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MEK: Mitogen-activated protein kinase kinase
MG: Metilglioksal
MHC III: Major histocompatibility complex class III
MMP: Matriks metalloproteinazlar
MOLD: Metil glioksal lizin dimer
mRNA: Haberci ribonükleik asit
MSR-II: Makrophage scavenger receptor-II
MS: Mass Spectrometry
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF-kappa B: Nükleer faktör Kappa B
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Programme
NO: Nitrik oksit
NtRAGE: N truncated RAGE
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
OST-48: Oligosakkaril transferaz-48
PG: Prostaglandin
PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1
PDK1: 3-Phosphoinositide-dependent kinase 1
PI-3K: Fosfatidilinozitol-3-kinaz
PIP2: Fosfatidil İnozitol 4,5-bisfosfat
PIP3: Fosfatidil İnozitol 3,4,5-trifosfat
PKB: Protein kinaz B
PPAR- γ : Peroxisome proliferator activator receptor gamma
Raf: Rapidly accelerated fibrosarcoma protein kinase
RAGE: AGE reseptörü
Ras: Rat sarcoma protein subfamily
RCO: Reaktif karbonil bileşikleri
ROS: Reaktif oksijen türleri
RXR: Retinoid X receptor
SH2: Src Homoloji-2
sRAGE: Çözünür RAGE

Ser: Serin

SREBP-1c: Sterol regulatory element binding protein-1c

Sos: “Son of Sevenless” proteini

SRF: Serum response factor-Serum yanıt faktörü

SYA: Serbest yağ asitleri

TF: Doku faktörü

TGF- β : Transforming growth factor-beta

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

Thr: Treonin

Thy: Tirozin

TMB: 3,3',5,5'-tetra metil benzidin

TX: Tromboksan

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kütle indeksi

YA: Yağ asidi

ÖZET

Kurt A. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Omega-3 Yağ Asitlerinin Kullanımının İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) ve Reseptör (RAGE) Düzeyine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2011.

Diyabette kronik hiperglisemi, amino grubu içeren molekülleri non-enzimatik reaksiyona uğratarak ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluşumuna yol açmaktadır. AGE'ler zararlı etkilerini, spesifik AGE reseptörlerine (RAGE) bağlanarak, transkripsiyon faktör nuklear faktör kappa-B (NF-kappaB) üzerinden gösterirler. Solubl RAGE (sRAGE) ise dolaşımdaki AGE'leri bağlayarak, hücre yüzeyindeki RAGE'lerin aktivasyonunu engellemekte ve AGE'lerin oluşturduğu hasarı önleyebilmektedir. Diğer taraftan yüksek miktarlarda omega-3 yağ asidi tüketen toplumlarda diyabet prevelansının düşük olduğu bildirilmiştir.

Bu tez projesinde, tip 2 diyabet hastalarında omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) kullanımının AGE molekülleri (CML ve pentozidin), sRAGE ve NF-kappaB düzeyleri üzerindeki etkilerini ortaya koymak ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarına (n=38) gıda takviyesi olarak EPA ve DHA 2 ay süreyle 1,2 g/gün dozunda verildi. Omega-3 yağ asitleri kullanımından önceki ve sonraki kan örneklerinde CML, pentozidin, sRAGE ve NF Kappa B düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

Omega-3 kullanımından sonra hastalarda hipergliseminin devam ettiği ve HbA_{1c} değerlerinin sağlıklı kişilerin düzeylerine inmediği görülmekle birlikte açlık glukoz (p<0,01), HbA_{1c} (p<0,05) ve pentozidin (p<0,05) değerlerinin anlamlı derecede düştüğü saptandı. Omega-3 kullanımı sonrasında HbA_{1c} ve pentozidin parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,373, p=0,035). Ayrıca omega-3 tüketiminin sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirlendi (p<0,01). Bu bulgular, tip 2 diyabet hastalarında, 1,2 g/gün gibi ılımlı dozlarda omega-3 yağ asitlerinin kullanımının sistolik ve diyastolik kan basıncında, açlık kan şekerinde, HbA_{1c} ve pentozidin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu, ancak, bu azalmanın normal düzeylere incek miktarda olmadığını göstermiştir. Bu bulgulara göre yeterli miktarda balık ve balık ürünleri tüketmeyen toplumumuzda, diyabet hastalarına farmakoterapi ile birlikte omega-3 yağ asitleri önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, Omega-3 yağ asitleri, AGE, RAGE, NF KappaB

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 7124

ABSTRACT

Kurt A. The effect of omega-3 fatty acid supplementation in type 2 diabetic patients on the levels of advanced glycation end products (AGEs) and receptor (RAGE). İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Biochemistry. Master Thesis. İstanbul. 2011.

In diabetes mellitus, chronic hyperglycemia leads to non-enzymatic modification of proteins with formation of advanced glycation end products (AGEs). Binding of AGEs to receptors of AGE (RAGE) causes deleterious effects. RAGE is known to mediate cellular effects through the activation of the transcription factor nuclear factor kappa B (NF-kappaB). Soluble RAGE (sRAGE) which is one of RAGE successfully binds to AGEs in sera and, due to this ability, it prevents the activation of RAGE, thereby protecting cells from AGE-induced injury. On the other hand, in populations with a high consumption of omega-3 fatty acids, a lower prevalence of diabetes mellitus has been reported.

The purpose of our research was to investigate the effects of omega-3 fatty acids (EPA and DHA) supplementation in type 2 diabetes patients on the levels of AGEs (CML and pentosidine), sRAGE and NF-kappaB and the relations between them. Type 2 diabetes patients (n=38) were supplemented with omega-3 fatty acids (1.2 g/day) for 2 months. Both before and after omega 3 fatty acids supplementation CML, pentosidine, sRAGE and NF-kappaB levels were measured by ELISA. Omega-3 fatty acid supplementation significantly reduced glucose ($p<0,01$), HbA1c ($p<0,05$) and pentosidine ($p<0,05$) levels. HbA1c and pentosidine levels were positively correlated in diabetic patients supplemented with omega-3 fatty acid ($r=0,373$, $p=0,035$). Systolic and diastolic pressures were significantly decreased due to omega-3 supplementation ($p<0,01$).

Our results show that supplementation with omega-3 fatty acids at a dose of 1.2 g/day has beneficial effects on both systolic and diastolic blood pressures and the levels of glucose, HbA1c and pentosidine. However the supplementation failed to decrease these parameters to the reference ranges for healthy subjects. Taking into consideration the low consumption of fish in the Turkish population, we suggest the supplementation of omega-3 fatty acids in type 2 diabetic patients.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Omega-3 fatty acids, AGE, RAGE and NF Kappa B.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 7124

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabette kronik hiperglisemi, amino grubu içeren molekülleri non-enzimatik reaksiyona uğratarak ileri glikasyon son ürünlerin (AGE) oluşumuna yol açmaktadır (219). Çeşitli dokularda AGE oluşumu ve birikimi diyabetin makro ve mikro komplikasyonlarına neden olmaktadır (16, 241).

Günümüzde çeşitli AGE'ler; karboksimetillizin (CML), pentozidin ve pirralin saptanmış ve yapıları belirlenmiş durumdadır. Son geliştirilen immunoassay yöntemlerle CML ve pentozidinin serumda analizlenmeleri mümkün olmuştur (2, 179, 89, 202). AGE'ler proteinlerde esmer renk sergileyen, çapraz bağ oluşturabilen veya floresans üretebilen karmaşık heterojen moleküllerdir. Pentozidin çapraz bağ oluşturan ve floresan üretebilen bir AGE'dir. Buna karşın CML çapraz bağ yapmaz ve non-floresandır (75, 148). AGE'ler hasar oluşturucu etkilerini doğrudan veya spesifik AGE reseptörleri (RAGE) üzerinden gösterirler. RAGE'nin hücresel oksidatif stres ve enflamatuvar etkilerini, transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B (NF-kappaB) aktivasyonu ile gösterdiği bilinmektedir (125, 140, 19). AGE bileşenlerinden olan CML ve pentozidin RAGE'nin yüksek affiniteye sahip ligandlarıdır (109).

Çok sayıda AGE reseptörü tanımlanmıştır. Hücre yüzeyinde bulunan RAGE'nin yapısında bir ekstrasellüler, hidrofobik transmembran ve bir sitoplazmik kuyruk *domain*'leri bulunmaktadır. Bu yapıdan farklı olarak, kesik yani, 'truncated' olarak adlandırılan RAGE izoformları da bulunur. İzofomrlardan birisinin yapısında transmembran bölgedeki C-terminal kısım bulunmamaktadır. Bu RAGE, ekstrasellüler bölgeye sekrete olduktan sonra dolaşıma girmekte ve bu nedenle sekretuar RAGE (sRAGE) olarak adlandırılmaktadır (19).

sRAGE dolaşımdaki AGE'leri bağlayabildiği için, hücre yüzeyinde RAGE'lerin aktivasyonunu ve AGE'lerin neden olduğu hasarı önleyebilmekte, bir diğer deyişle antagonist olarak etki edebilmektedir. Önümüzdeki yıllarda diyabet tedavisinin, RAGE ve onun ligandları olan AGE'lerin uzun süreli blokajını amaçlayan terapötik stratejilerin geliştirilmesi ile mümkün olacağı öne sürülmektedir. Bir araştırmada sRAGE'nin diyabetin geç komplikasyonlarını RAGE delesyonundan daha etkin bir şekilde önleyebildiği gösterilmiştir (18).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar Alaska ve Grönland gibi kuzey kutbuna yakın bölgelerde yaşayan toplumlarda diyabet insidansının düşük olduğunu göstermiştir. Bu

toplumlarda Tip 2 DM prevalansının düşük olmasının nedeni diyetlerinde EPA (Eikosapentaenoik asit) ve DHA (Dokosaheksaenoik asit) gibi omega-3 yağ asitlerinden zengin balık ve balık ürünlerine yer vermeleridir. Omega-3 yağ asitleri insan beslenmesinde önemli yeri olan esansiyel yağ asitleridir. Kontrollü klinik çalışmalar omega-3 yağ asitleri tüketiminin tip 2 diyabet hastalarında kardiyoprotektif etkisi olduğunu göstermiştir (149). Dünya sağlık örgütü başta olmak üzere çeşitli uluslararası bilimsel çevreler omega-3 yağ asidinin düşük dozlarda alınımını (~1gr/gün) tavsiye etmektedir (73).

Gıda takviyesi olarak alınan omega-3 yağ asitleri HDL-kolesterolü artırırken LDL-kolesterolü düşürerek lipid profilini de düzeltmektedirler. Buna ilaveten vasokonstriktör ve trombosit agregatörü olan tromboksan A₂ üretimini azaltmakta ve vasodilatör olan prostaglandin I₂'nin konsantrasyonunu artırmakta, böylece kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu bir etki oluşturmaktadırlar. Ayrıca omega-3 yağ asitleri, İL-1 β , TNF- α ve İL-6'yı baskılayarak güçlü anti-enflamatuar etkiler göstermektedirler. Omega-3 yağ asitlerinin anti-enflamatuar etkilerini NFkappa-B inhibisyonu yapmak suretiyle gerçekleştirdikleri de ileri sürülmektedir (242).

Bu tez projesinde, komplikasyonsuz tip 2 diyabet hastalarında gıda takviyesi olarak omega-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA) 1,2 g/gün dozda ve iki ay kullanımının AGE molekülleri (CML ve pentozidin), AGE'nin solubl reseptörü olan sRAGE ve transkripsiyon faktörü NF-kappaB düzeylerine etkilerini ortaya koymak ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca omega-3 yağ asidi kullanımının kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi bulgulara ve açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA_{1c}, trigliserid, LDL-Kolestrol, HDL-Kolesterol, total kolesterol, AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, üre, kreatinin, ürik asit gibi biyokimyasal parametrelere etki edip etmediği de sorgulanmıştır.

Bu amaçla araştırmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet polikliniğinde tip 2 DM tanısı ile takip ve tedavi edilen, herhangi komplikasyonu bulunmayan ve sadece oral antidiyabetik ilaç kullanan 38 hasta dahil edildi. Omega-3 yağ asitleri gıda takviyesi şeklinde hastalara 2 ay süreyle 1,2 g/gün dozunda verildi (102, 226, 100). Omega-3 yağ asitlerinin kullanımından önce ve kullanımdan 2 ay sonra toplanan kan örneklerinde ELİSA yöntemiyle CML, pentozidin, sRAGE, NF Kappa B düzeyleri ölçüldü ve diğer bulgular ile birlikte değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonunda ve/veya etkisinde azalma, glukoz kullanımında azalma ve glukoz üretiminde artış sonucu hiperglisemi ile kendini gösteren bir grup metabolik bozukluğu içine alan heterojen bir hastalıktır. DM genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkar ve farklı tipleri vardır. DM'un gelişiminde β hücrelerin otoimmün yıkımı sonucu insülin yetersizliğinden, insülin direnci ile sonuçlanan anormalliklere kadar değişik patojenik süreçler yer almaktadır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temelinde hedef dokulardaki yetersiz insülin aktivitesi yer almaktadır. DM'taki bu metabolik düzensizlikler göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları gibi birçok organ sistemlerinde sekonder patofizyolojik değişimlere neden olur (160, 7, 170).

DM dünya nüfusunun yaklaşık %6'sını etkileyen yaygın endokrin hastalıklardan birisidir. Diyabetin prevalansı tam bilinmemektedir. *“Third National Health and Nutrition Examination Survey”* 1994'de ABD'de 10.2 milyon kişiyi diyabetik olarak tanımlamıştır. ADA (American Diabetes Association) kriterleriyle tanı konmamış diyabetin prevalansı 5.4 milyondur ve toplam sayı 15 milyondan fazladır. DM'un prevalansı yaşla artar ve yaklaşık olarak yarısı 55 yaşından büyük bireylerde meydana gelir. 2025 yılına gelindiğinde ise 300 milyon diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Bu hastaların %97'den fazlası ise tip 2 diyabet hastasıdır (107, 170).

2.1.1. AMERİKAN DİYABET DERNEĞİNİN KRİTERLERİNE GÖRE DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI

- I. Tip 1 Diabetes Mellitus:**
 - A. İmmün aracılıklı (Tip 1A)**
 - B. İdiyopatik (Tip 1B)**
- II. Tip 2 Diabetes Mellitus**
- III. Diğer spesifik diyabet tipleri :**
 - A. Beta hücre fonksiyonunun mutasyon ile karakterize genetik defektleri**
 - B. İnsülin etkisindeki genetik defektler**
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları**
 - D. Endokrinopatiler**
 - E. İlaç veya kimyasal maddeye bağlı**
 - F. Enfeksiyonlar**
 - G. İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları**
 - H. Bazen diyabet ile ilişkili olan diğer genetik sendromlar**
- IV. Gestastonel Diabetes Mellitus (GDM)**

Tip 1 Diabetes Mellitus: DM'un bu türü tüm diyabetlilerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Daha önceleri İnsüline bağımlı diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak tanımlanırken, son sınıflandırmaya göre Tip 1A ve Tip 1B DM olarak isimlendirilmektedir. Pankreas adacıklarında β hücre tahribatı nedeniyle insülin eksikliği vardır ve insüline bağımlıdırlar. Tip 1A' da otoimmün aracılıklı β hücre tahribatı var iken; Tip 1B' de ise β hücre tahribatına neden olan antikorlara rastlanmadığından idiyopatik denilmiştir. Tip 1B'de aynı zamanda ketoza yatkınlık vardır. Hastaların %75'nin 30 yaşın altında olduğu görülmektedir (160, 7).

Tip 2 Diabetes Mellitus: DM'un bu türü, diyabetlilerin %90-95'ini oluşturmaktadır. Daha önceleri İnsüline bağımlı olmayan diyabet ya da erişkin başlangıçlı diyabet olarak tanımlanırken, son sınıflandırmaya göre Tip 2 DM olarak isimlendirilmektedir. Bireyler minimal semptomlara sahiptirler, ketoza eğilimli değildirler ve ketonüriyi önlemek için insüline bağımlı değildirler. İnsülin konsantrasyonları normal, düşük ya da artmış olabilir ve diyabetin bu formuna sahip birçok kişi azalmış insülin etkisine sahiptir. Bununla birlikte tip 2 diyabetli bazı bireyler

hiperglisemiyi kontrol etmek için uygun bir diyet ile birlikte oral hipoglisemik ajana veya insüline gereksinim duyabilirler. Tip 2 DM tipik olarak artan yaş ile ortaya çıkmaktadır ve ayrıca obez çocukları da etkilemektedir (170, 160, 7).

Tip 2 Diabetes mellitus genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen karışık etyolojili bir hastalıktır. Patofizyolojisinin temelinde bozulmuş insülin sekresyonu, özellikle karaciğer ve kas gibi periferik dokularda değişik derecelerde insülin direnci ve artmış hepatik glukoz üretimi mevcuttur (160, 7).

Diabetes Mellitus'un diğer spesifik tipleri: Spesifik bir bozukluk nedeniyle hiperglisemisi olan bireylerde görülür. β hücre hücre fonksiyonunda mutasyon sonucu genetik defektler, insülin etkisinde görülen genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (Pankreatit, Kistik Fibroz), endokrinopatiler (Akromegali, Cushing), bazı ilaç ve kimyasal maddelere bağlı (Glukokortikoid, tiyazid, β adrenerjikler), enfeksiyonlar (Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs, Koksaki), bazı genetik sendromlar (Down, Klinelfelter, Turner) bunlar arasında yer almaktadır (160, 7).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): İlk olarak gebelik sırasında başlayan glukoz tolerans bozukluğudur. Gebeliğin ileri dönemlerindeki metabolik değişikliklerle ilgili olan insülin direnci, artmış insülin ihtiyacı, hiperglisemi veya bozulmuş glukoz toleransına yol açabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde GDM hamileliklerin yaklaşık %4'ünde görülür. Postpartum dönemde ise çoğu normal glukoz toleransına döner, ancak ilerleyen dönemlerde DM gelişme riski yüksektir (160).

2.1.2. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diabetes Mellitus

Aşağıdakilerden herhangi biri tanısaldır (pozitif ise, izleyen günlerde tekrarlanarak onaylanır):

1. Hb A_{1c} \geq %6,5 olması veya
2. Açlık (en az 8 saat kalori alınımı olmadan) plazma glukoz düzeyinin \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) olması veya
3. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte plazma glukoz konsantrasyonunun \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması veya
4. Hipergliseminin ya da hiperglisemik krizin klasik semptomlarının varlığı ve rastgele (önceden yenen yemeğin zamanına dikkat edilmeksizin) bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması.

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG-İmpaired Fasting Glucose)

Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) olması.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT-İmpaired Glucose Tolerance)

İkinci saat sonrasında OGTT plazma glukozunun 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) olması.

Tanı testleri NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından onaylanmış ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) referans tahlilleri ile standardize edilmiş bir yöntem ile gerçekleştirilmelidir (7, 8, 170).

2.1.3. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
2. Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi

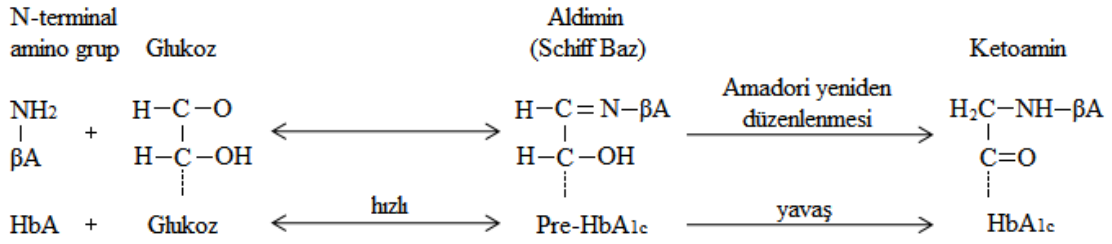
Kronik Komplikasyonlar

1. **Mikrovasküler:** Retinopati, nefropati, nöropati
2. **Makrovasküler:** Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık
3. **Diğer (Nonvasküler) Komplikasyonlar:** Gastrointestinal (gastroparezi, diyare), genitoüriner (Üropati/seksüel disfonksiyon), dermatolojik komplikasyonlar (7, 160)

2.1.4. GLİKEHEMOGLOBİN (Hb A_{1c})

Glikeproteinlerden biri olan Hb A_{1c}'nin ölçümü DM'lu bireylerde uzun dönemli glukoz kontrolünün izlenmesinde kullanılmaktadır. Glikasyon, bir şeker kalıntısının proteinlerin amino gruplarına non-enzimatik eklenmesiyle oluşmaktadır. Erişkin hemoglobini (Hb) genellikle Hb A (%97), Hb A₂ (%2.5) ve Hb F (%0.5) içerir. Hb A, iki α ve iki β olmak üzere dört polipeptid zincirinden oluşmuştur. Hb A'nın kromatografik analizi Hb A_{1a}, Hb A_{1b} ve Hb A_{1c} olarak isimlendirilen çeşitli minör hemoglobinleri ortaya koymaktadır. Bunlardan Hb A_{1c} Hb A₁'nin temel fraksiyonu olup yaklaşık % 80'ini oluşturur (170).

Biyokimyasal araştırmalar Hb A_{1c}'nin klasik Maillard reaksiyonunun bir sonucu olduğunu göstermiştir. Hemoglobin A'nın β zincirindeki N-terminal valin kalıntısı Schiff baz (Aldimin, kararsız Hb A_{1c}/pre Hb A_{1c}) oluşturmak üzere glukoz ile reaksiyona girer. Schiff baz Amadori ürününe yeniden düzenlenmesi sonucu kararlı bir ketoamin olan Hb A_{1c} meydana gelir (Şekil 2-1). Glike protein oluşumu esas olarak geri dönüşümsüzdür ve kandaki miktarı ortalama eritrosit yaşam süresi (~120 gün) ve kan glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Glikehemoglobin konsantrasyonu önceki 4-8 hafta süresindeki toplu glukoz değerlerini temsil etmektedir (235, 214, 170).



Şekil 2-1: Hb A_{1c}'nin oluşumu (170)

Glike hemoglobin saptama yöntemleri üç kategoride incelenir:

1. Yük farklılıklarına dayalı ayırım yöntemleri (iyon değiştirici kromatografi, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC), elektroforez, izoelektrik odaklama)
2. Yapısal karakterine dayalı yöntemler (Affinite kromatografisi, immün ölçümler)
3. Kimyasal analize dayalı yöntemler (Fotometri, spektrofotometri)

Kullanılan yöntem ne olursa olsun, sonuç total hemoglobinin bir yüzdesi olarak ifade edilir. Ölçümlerin çoğu uygun yapıldıklarında kabul edilebilir bir kesinliğe sahiptirler. DCCT'de tüm hasta örneklerinin Hb A_{1c} analizi için HPLC kullanılmış ve referans yöntem olarak bu yöntem önerilmiştir (170, 7)

ADA Hb A_{1c} düzeyinin %6,5'in üzerinde bulunması DM için tanı kriteri olarak kabul etmektedir. Hb A_{1c} düzeyi %5,7-6,4 arasında olan bireyler DM için artmış riske sahip oldukları bilgilendirilmelidir. Hb A_{1c} düzeyi % 6'nın üzerinde olanlar ise yüksek riskli bireyler olarak kabul edilmektedir (7).

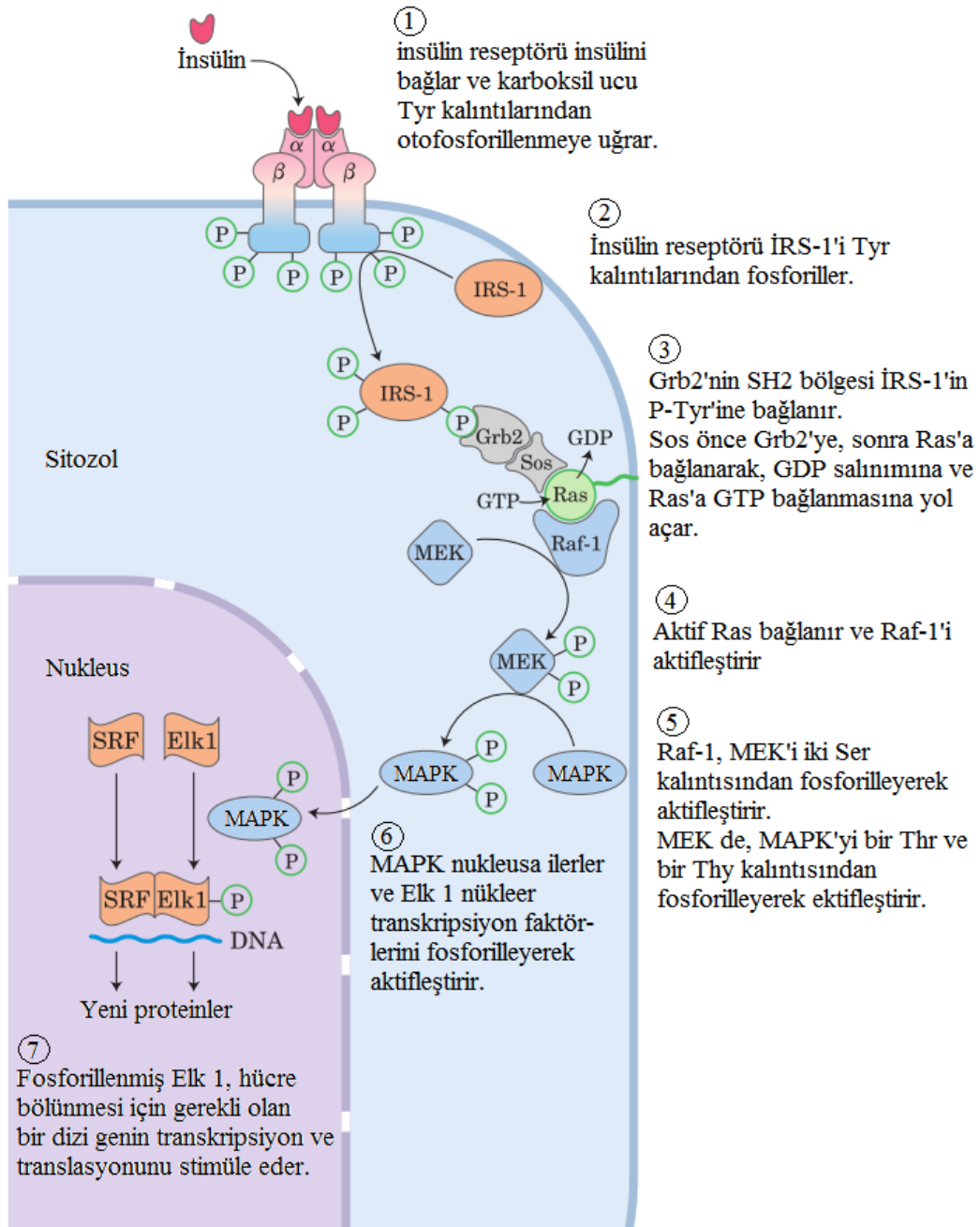
2.1.5. İNSÜLİN BİYOSENTEZİ, SEKRESYONU VE ETKİSİ

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilmektedir. Başlangıçta tek zincirli 86 amino asit içeren prekürsör preproinsülin olarak sentezlenir sonrasında proteolitik süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin ortaya çıkar. Proinsülinde 31 amino asit uzunluğunda bir integral fragman olan C peptid ayrılır ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlı olan A (21 amino asit) ve B (30 amino asit) zincirlerini içeren matür insülin oluşturur. Matür insülin molekülü ve C peptid birlikte depolanır ve β hücrelerinde sekretuar granüllerinden birlikte sekrete edilir (160).

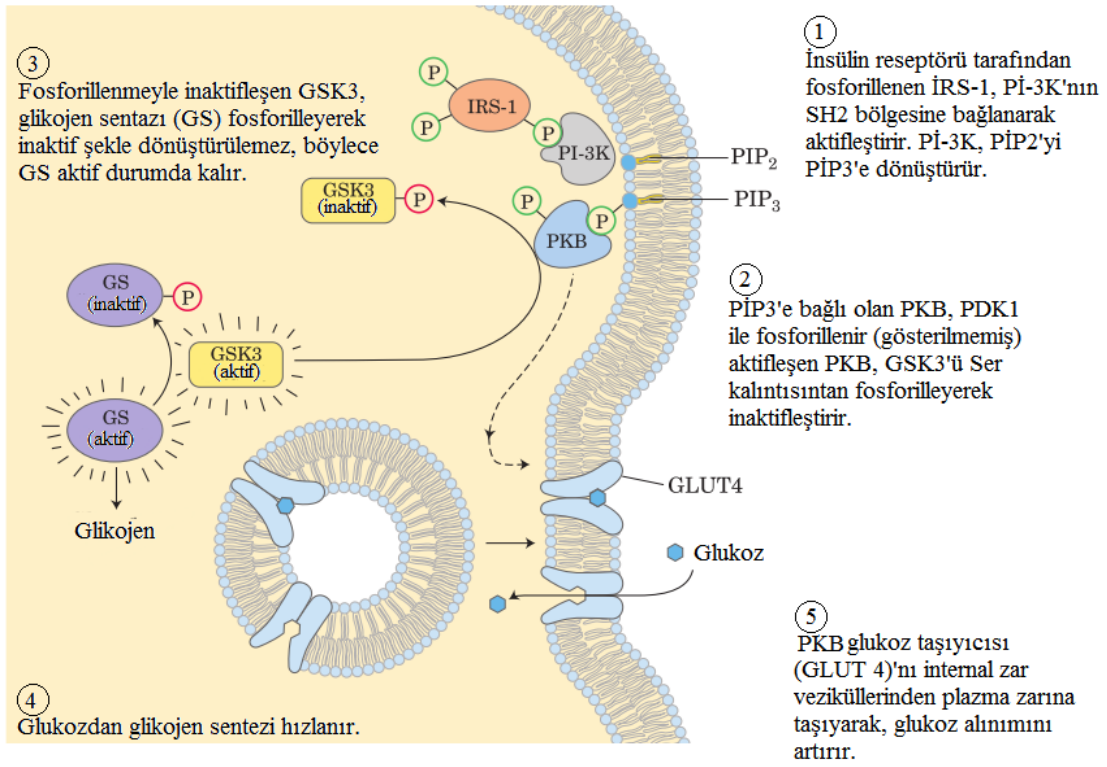
Glukoz pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunda ana düzenleyicisidir. 3,9 mmol/L (70 mg/dl)'nin üzerindeki glukoz düzeyleri insülin sekresyonunu indükleyerek insülin sentezini stimüle eder. Glukoz β hücrelerine GLUT 2 glukoz taşıyıcısı aracılığı ile girer. Glukokinaz ile glukoz fosforilasyonu, glukoz ile düzenlenen insülin sekresyonunu kontrol eden hız kısıtlayıcı basamaktır. Glukoz-6-fosfatın glikoliz yoluyla ileri metabolizması, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının aktivitesini inhibe eden ATP'yi oluşturur. Bu K^+ kanallarının inhibisyonu β hücre membran depolarizasyonunu indükler. Bunun sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum hücre içine girer ve insülin sekresyonu stimüle olur.

İnsülin portal vene salgılandıktan sonra ~%50'si karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve yıkılır. İnsülin sistemik dolaşıma geçtikten sonra hedef hücrelerdeki reseptörüne bağlanır. Aktif insülin reseptörü plazma membranının dışına uzanan iki özdeş α zinciri ve karboksil uçları sitozole uzanan iki transmembran β altbirimini içermektedir (Şekil 2-2). α zincirleri insülin bağlayıcı bölgeleri içerir ve β zincirlerinin hücre içi bölgeleri spesifik hedef proteinlerinde ATP'den bir fosforil grubunu tirozin kalıntısının hidroksil grubuna transfer eden protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülinin reseptörün α altbirimine bağlanması sonucu $\alpha\beta$ monomeri dimerleşir ve böylelikle β altbirimlerinin tirozin kinaz aktivitesi başlamaktadır. Dimerdeki diğer β zincirinin karboksil ucuna komşu tirozin kalıntılarını fosforillenmesine izin verir. Bu otofosforilasyon sonucu aktif bölgeler açığa çıkar. Aktif bölgeler insülin reseptör substratı (İRS) 1 ve 2 gibi diğer hedef proteinlerin tirozin kalıntılarının fosforillenmesine izin verir. Bu ve diğer adaptör proteinler, en sonunda insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatır.

Örneğin fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI-3 kinaz) aktivasyonu glukoz taşıyıcılarından GLUT 4'ün hücre yüzeyine translokasyonunu stimüle eder. Bu olay sonucunda iskelet kas ve yağ hücresine glukoz alınımı gerçekleşir. İnsülin reseptörü sinyalizasyon yollarının aktivasyonu ile glukojen sentezi, protein sentezi, lipojenezi ve insüline duyarlı hücrelerdeki bu metabolik yollarda yer alan enzimlerin genlerini indükler (160, 156) (Şekil 2-3).



Şekil 2-2: Gen ekspresyonunun insülin ile düzenlenmesi (97)

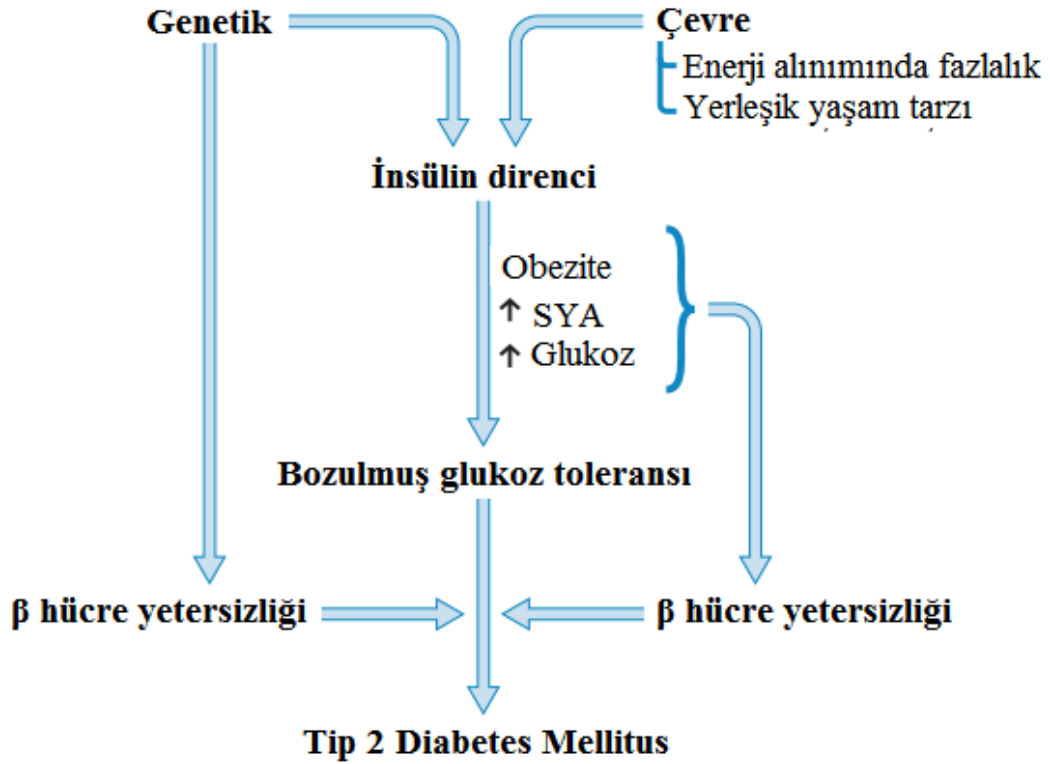


Şekil 2-3: Glikojen sentazın insülin ile aktifleşmesi (97)

2.1.6. TİP 2 DİABETES MELLİTUS PATOGENEZİ

Postprandiyal kan glukoz artışı insülin sentezini ve pankreas β hücrelerden insülin salınımını stimüle etmektedir. İnsülin sistemik dolaşıma sekrete edilir ve iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi hedef organlarda reseptörlerine bağlanır. İnsülinin reseptörüne bağlanması sonucu intrasellüler sinyal transdüksiyon yolağından oluşan bir kaskadın aktifleşmesine neden olur. Bunun sonucunda karaciğerde glukoz üretimi inhibe edilmekte, yağ dokuda lipoliz baskılanmakta ve glukozun kas ve yağ hücrelerine girişi stimüle edilmektedir. Glukozun hedef hücrelere giriş mekanizması glukoz taşıyıcılarını içeren veziküllerin plazma membranına translokasyonu ile gerçekleşmektedir.

Tip 2 DM birçok faktörlerin karmaşık etkileşimleri ile sonuçlanan bir metabolik düzensizliktir (Şekil 2-4). Tip 2 dyabet iki ana bozukluk ile karakterizedir: Pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması ve çeşitli dokularda (kas, karaciğer ve yağ) insülinin etkisine karşı direncin gelişmesi. İnsülin direncinin moleküler mekanizması tam açık değildir. Fakat mekanizmasında postinsülin reseptör intrasellüler sinyalleşme yollarındaki bir kusurun rol oynayabileceği düşünülmektedir (217, 171).



Şekil 2-4: Tip 2 Diabetes Mellitus patogenezine genel bir bakış (45)

İnsülin direnci genellikle diyabet başlamadan önce mevcuttur. İnsülin direnci genetik, yaş, obezite ve diyabet geliştiğinde ise hiperglisemi gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenir. Visseral yağlanmada artış, dislipidemi ve hipertansiyon çoğu kez insülin direncine eşlik etmektedir. İnsülin direncinde gözlenen diğer bulgular ise bozulmuş fibrinoliz, artmış trombosit agregasyonu, vasküler enflamasyon, entotel disfonksiyonu ve aterosklerozdur (67).

İnsüline direnç gelişen yağ hücrelerinde lipoliz sonucu dolaşımda serbest yağ asitleri artmaktadır. Serbest yağ asitleri bu artışı “lipotoksisite” olarak adlandırılmakta ve diyabet patogenezinin katkı sağlamaktadır. Yağ dokusu aynı zamanda bir endokrin organ olarak davranmaktadır. İnsülin duyarlılığın (Adiponektin, resistin), iştahın (leptin), enflamasyonun (TNF- α , İL-6) ve koagülasyonun (PAİ-1) düzenlenmesinin yanısıra yağ dokusu birçok hormonun (Adipokinler gibi) kaynağını teşkil etmektedir (230).

İnsülin direncinde pankreas β hücrelerinin ilk cevabı insülin sekresyonunu artırmaktır. Artmış insülin seviyeleri prediyabet gelişimi öncesinde tespit edilebilir. Hastalık geliştiğinde ise pankreas insülin üretimi ve sekresyonu azalır ve böylelikle hiperglisemi gelişimine neden olur. Glukotoksisite olarak adlandırılan hiperglisemin kendisi de insülin direncini şiddetlendirir ve insülin sekresyonunu azaltır. İlerleyici nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat bu pankreatik β hücre eksikliğinin genetik belirleyiciler, kronik inflamasyon, glukotoksisite (hiperglisemi) ve lipotoksisite (artan serbest yağ asitleri düzeyinin zararlı etkileri) gibi çok sayıda faktörlerden kaynaklanabileceği görülmektedir (32, 104).

2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS'TA KULLANILAN ORAL ANTİHIPERGLİSEMİK AJANLAR

DM dünya çapında prevalansı artmakta olan bir kronik hastalıktır. Kanada verilerine göre tip 2 DM'un erişkinlerdeki prevalansı %4,8'dir. CDA (Canadian Diabetes Association) Hb A_{1c} değeri %7'den yüksek olan tüm diyabetik hastalar için hedefin genellikle %6 gibi olmasını önermektedir. Bu nedenle nonfarmakolojik tedaviyi oluşturan egzersiz ve diyet, kilo kaybını sağlayarak diyabet tedavisinin önemli bir bileşeni teşkil etmektedir. Eğer 3-4 hafta sonrasında nonfarmakolojik tedavi ile glisemik kontrol sağlanamıyorsa farmakolojik tedavi endikedir. Farmakolojik tedavi diyabette genellikle optimal glisemik kontrolü sağlamak için gereklidir. Oral olarak alınan antihyperglisemik ajanlar tek başına kullanılabildikleri gibi diğer oral antihyperglisemik ajanlar veya insülin ile kombine şekilde de kullanılabilirler. Son onyılda oral antihyperglisemik ajanların sayılarında önemli derecede bir artış bulunmaktadır (45).

Oral antihyperglysemik ajanlar kendi aralarında etki mekanizmalarına ve yan etkilerine göre farklı sınıflara ayrılmaktadırlar:

- 1- İnsülin Sekretagogları
- 2- Biguanidler
- 3- α -Glukozidaz İnhibitörleri
- 4- İnsülin duyarlılığını artıranlar
- 5- İntestinal Lipaz inhibitörleri

İnsülin Sekretagogları: İnsülin sekretagogları kendi aralarında Sülfonilüre ve Nonsülfonilüre'ler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sülfonilüreler Glikazid, Glimerid, Gliburid, Klorpropamid ve Tolbutamid gibi ilaçları içermektedir. Sülfonilüreler pankreas β hücrelerin yüzeyinde bulunan Sülfonilüre reseptörlerine bağlanmaktadır. Sülfonilüre reseptörler ATP'ye duyarlı potasyum kanallarına ait altüniteler içermektedir. Sülfonilüre grubu ilaçların Sülfonilüre reseptörü olan kir 6.2 kompleksine bağlanması sonucu potasyum kanalları kapanmakta ve potasyum iyonlarının akışına engel olmaktadır. Bu durum β hücre membranının depolarizasyonuna ve beraberinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olmaktadır. Kalsiyum iyonlarının hücre içine akışı mikrotubullerin kasılması ve veziküllerden insülin ekzositozuna yol açmaktadır (45).

Nonsülfonilüreler Nateglinid ve Repaglinid gibi ilaçları içermektedir. Nateglinid bir fenilalanin türevi iken; Repaglinid ise bir benzoik asit türevidir. Bu ilaçların etki mekanizmaları Sülfonilüre türü ilaçlara benzerdir. Fakat Sülfonilürelerden farklı olarak bunlar kir 6.2 reseptörlerine farklı bir kinetik ile farklı bir bölgesine bağlanmaktadır. Böylelikle etkileri daha hızlı gerçekleşmektedir. Yarılanma ömürleri daha kısa olduğundan kısa uyarılma ile insülin salınımına neden olmaktadır (88, 134).

Biguanidler: Metformin, Fenformin ve Buformin gibi ilaçları içermektedirler. Antihyperglysemik etkileri henüz tam aydınlatılmamıştır. Diyabetik hastalardaki esas etkilerini glukoneogenezin azaltılması sonucu hepatik glukoz çıkışını azaltmaktadır. Daha az oranda ise iskelet kası tarafından glukoz alınımını artırmaktadırlar (108).

α -Glukozidaz İnhibitörleri: Akarboz ve Miglitol gibi ilaçları içermektedir. Bu sınıfta yer alan ajanlar ince barsakların fırçamsı kenarlarında bulunan ve oligo- ve disakkaridlerin monosakkaridlere hidrolizinden sorumlu olan α -Glukozidaz isimli enzimi kompetitif olarak inhibe etmektedir. Böylelikle karbonhidratların intestinal emilimi geciktirmektedir (116).

İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar: Rosiglitazon ve Pioglitazon gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır. Etkilerini PPAR γ (Peroxisome proliferator-aktivator receptor gamma) isimli reseptörlere ligand olarak bağlanarak göstermektedirler. PPAR γ ' ların adipositlerdeki ekspresyonları en fazladır. Bu ilaçlar özellikle periferel dokulardaki insülin duyarlılığını artırmaktadır. Aynı zamanda nükleer yerleşimli olan bu reseptörler transkripsiyon faktörleri gibi davranarak karbonhidrat ve lipid metabolizmasına ait çeşitli genlerin ekspresyonu düzenlenmektedir. Bu ilaçlar ayrıca TNF α azalmasına, serbest yağ asitlerinin azalmasına ve adiponektin artışına yol açarak insülin duyarlılığın azalmasına katkı sağlamaktadır (6).

İntestinal Lipaz inhibitörleri: Orlistat aslında daha çok anti-obetize ajanı olarak bilinmektedir. Fakat gastrik ve pankreatik lipazların inhibisyonunu yaparak diyet kaynaklı yağların emilebilir serbest yağ asitlerine ve monogliseridlere hidrolizine engelleyerek diyabet tedavisinde de tercih edilebilen ilaçlardandır (83).

2.2. MAİLLARD REAKSİYONU VE ÜRÜNLERİ

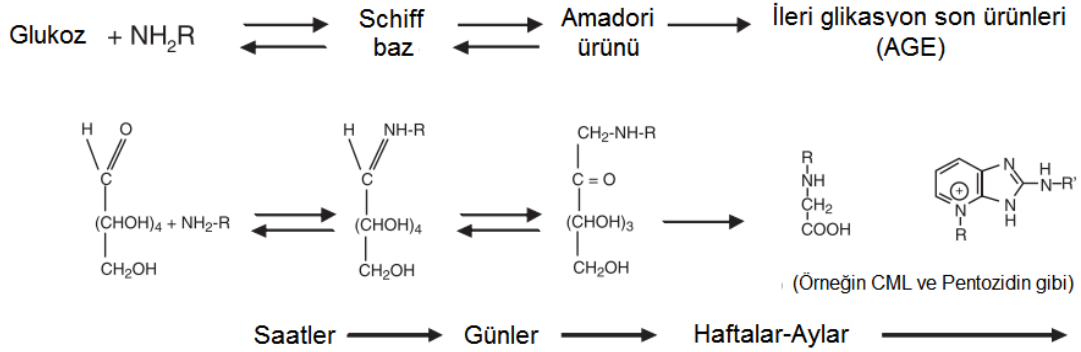
1912 yılında fransız kimyacı Louis Camille Maillard, ilk defa yemeklerin pişirilmesi esnasında indirgenmiş şekerler ile amino asitler arasında gerçekleşen esmerleşme reaksiyonunu tarif etmiştir. Bu tepkime tarafından oluşturulan ürünler aslında gıdalara renk (kahverengi), tat ve aroma vermektedir ve ayrıca gıdalara besinsel veya toksikolojik özellikler kazandırmaktadır. Gıda kimyasının ve tıbbın gelişmesiyle Maillard tarafından tarif edilen bu esmerleşme reaksiyonunun aslında in vivo koşullarda da gerçekleşebilen bir non-enzimatik reaksiyon olduğunu anlaşılmıştır. 1970'li yılların ortalarında diyabetik hastaların kanında Hb A_{1c}'nin keşfi sonrasında bu reaksiyon tekrar önem kazanmıştır. Şimdilerde ise bu reaksiyon onu tarif eden araştırmacıya ithafen "Maillard reaksiyonu" diye isimlendirilmektedir (66, 33, 15, 40, 162).

2.2.1. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN (AGE) KİMYASI

Maillard reaksiyonu (Glukozilasyon, glikozilasyon veya glikasyon) fizyolojik şartlarda indirgenmiş karbonhidratlar ve Metylglioksal (MG), Glioksal (G) ve 3-deoksiglukazon (3-DG) gibi reaktif karbonil bileşikler ile amino grubu içeren amino asit, protein, peptid, fosfolipid ve nükleik asit gibi makromoleküller arasında gerçekleşmesiyle ileri glikasyon son ürünleri (AGE-Advanced glycation end products) diye ortaklaşa isimlendirilen heterojen bileşiklerin oluşmasına neden olmaktadır. AGE'ler fizyolojik bir süreç olan yaşlanma boyunca oluşabildiği gibi Diyabet, Alzheimer, Ateroskleroz ve Böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklarda da birikebilmektedir. Özellikle diyabette kronik hiperglisemi varlığı AGE'lerin oluşumuna yol açmakta ve dokularda AGE birikimi mikro ve makro komplikasyonlara neden olmaktadır (15, 153, 208, 231, 245, 205, 220).

Maillard reaksiyonu yavaş ilerleyerek farklı aşamalardan geçmektedir. Maillard reaksiyonu indirgenmiş şekerlerin karbonil grubu (aldehid veya keton) ile biyomolekülün amino grubu arasında serbest geri dönüşümlü Schiff baz oluşurmasıyla başlamaktadır. Karasız Schiff bazları daha sonra tekrar molekül içi düzenleme ile daha kararlı olan Amadori ürünlerine şekillenmektedir (4).

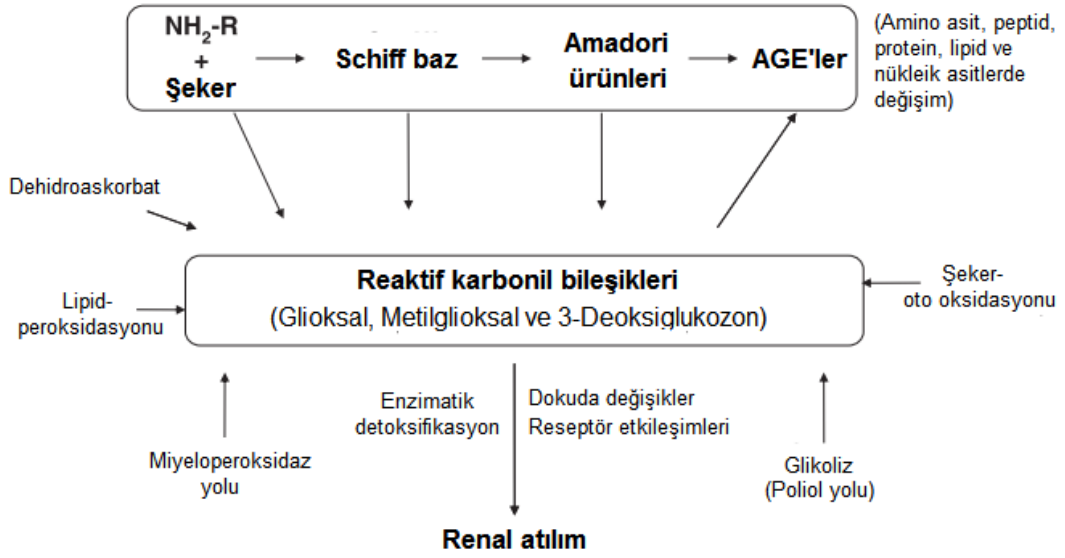
Schiff baz ile Amadori ürünleri kimyasal olarak geri dönüşümlü olduklarından erken glikasyon ürünleri olarak anılmaktadırlar. Amadori ürünleri yavaş ve karmaşık dehidratasyon ve kondansasyon reaksiyonları ile yeniden düzenlenerek fluoresans veya sarı-kahverengi gibi özellikler sergileyen irreversibl AGE'leri oluşturmaktadır (214, 15) Şekil (2-5).



Şekil 2-5: AGE oluşumunda yer alan temel basamaklar (36)

Proteinlerin glikasyon sonucu oluşan AGE'ler sadece Maillard reaksiyonundan değil aynı zamanda reaktif dikarbonil bileşiklerden (RCO) de üretilmektedir. α -oksoaldehidler (Glioksal, Metilglioksal ve 3-deoksiglukazon) olarak da bilinen RCO'lar şekerlerin veya askorbatın oto-oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, glikoliz ve miyeloperoksidaz gibi çeşitli yollardan üretilmektedir (207, 232) Şekil (2-6).

RCO'lar karbonhidrat, lipid ve amino asitlerin metabolizmaları boyunca sürekli meydana gelmektedir ve vücudun her tarafında bol miktarda bulunmaktadır. Böylelikle AGE öncülleri olarak bilinen RCO'ların sürekli bir in vivo havuzu oluşmaktadır. oksidatif stresin de RCO oluşumuna bir etkisi vardır. Homeostazda oluşan düzensizlikler ve lipid gibi oksidlenebilir substratların artışı, RCO'ların artışına neden olmaktadır. RCO'ların diyabette ileri glikooksidasyon ve lipoksidasyon son ürünlerinin oluşumunu artırıcı yönde bir etkisi vardır. RCO'lar aldoz redüktaz, aldehid dehidrojenaz ve glioksalaz gibi birçok enzim tarafından detoksifiye edilmektedir. AGE'ler dolaşımda protein AGE kalıntısı veya AGE (Glikasyon) serbest ürünleri şekilde bulunabilir (138, 72, 206).

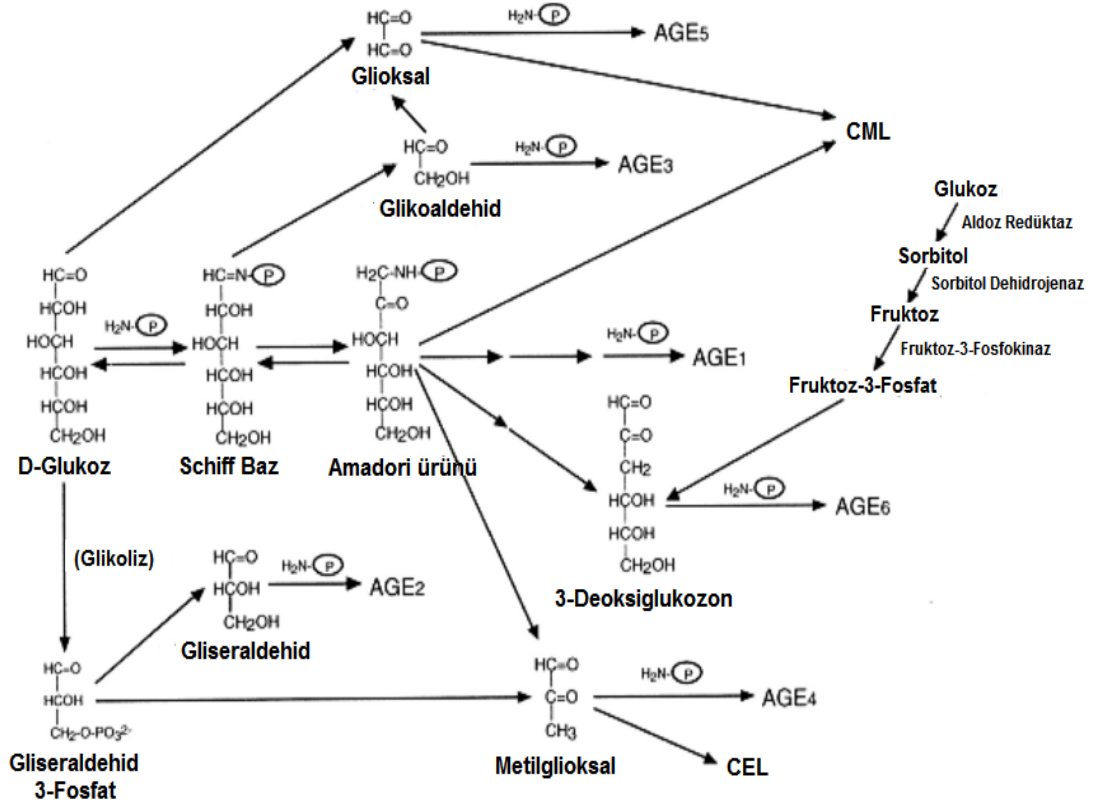


Şekil 2-6: Reaktif karbonil bileşiklerin oluşumu ve metabolizması (36)

Maillard reaksiyonu biyolojik sistemlerde oluşabildiği gibi gıdaların işlenmesi ve özellikle uzun süre ısıya maruz kalması sonucunda gerçekleşebilmektedir. Gıda kaynaklı bu AGE'lerin yaklaşık %10'u barsaklardan absorbe edilerek vücuda girmektedir. Doku ve dolaşımda bulunan eksojen kaynaklı AGE seviyeleri sigara içenlerde ve yüksek AGE içerikli diyet ile beslenenlerde enflamasyon belirteçleri ile birlikte yüksek seyretmektedir (240, 39, 111, 151).

2.2.2. AGE TÜRLERİ

AGE'ler proteinlerde moleküller arası veya molekül içi çapraz bağlar oluşturan, floresans üretebilen veya esmer renk sergileyen karmaşık heterojen moleküllerdir. Günümüzde çok sayıda AGE molekülleri saptanmış olmasına rağmen, oluşumlarını tam olarak açıklayan mekanizmalar hala belirsizliğini sürdürmektedir. Yavaş oluşumlarından dolayı bu AGE'lerin sadece uzun ömürlü ekstrasellüler matriks veya yapısal proteinlerde biriktiğine inanılmaktadır. Buna rağmen AGE'ler kısa ömürlü proteinlerde ve hatta intarsellüler büyüme faktörlerinde bile oluşabildiği saptanmıştır (75). *In vivo* ortamdaki AGE'lerin çoğu 3-DG, G ve MG gibi yüksek reaktif RCO'lardan şekillenmektedir (24, 204) Şekil (2-7).



Şekil 2-7: Endojen AGE türlerinin oluşum yolları (47)

AGE'lerin oluştuğu dokularda çok sayıda AGE türü tespit edilmiştir ve bu AGE'ler üç kategoriye ayrılmıştır:

- 1- Çapraz bağ oluşturan fluoresans AGE'ler (Pentozidin ve Crossline gibi)

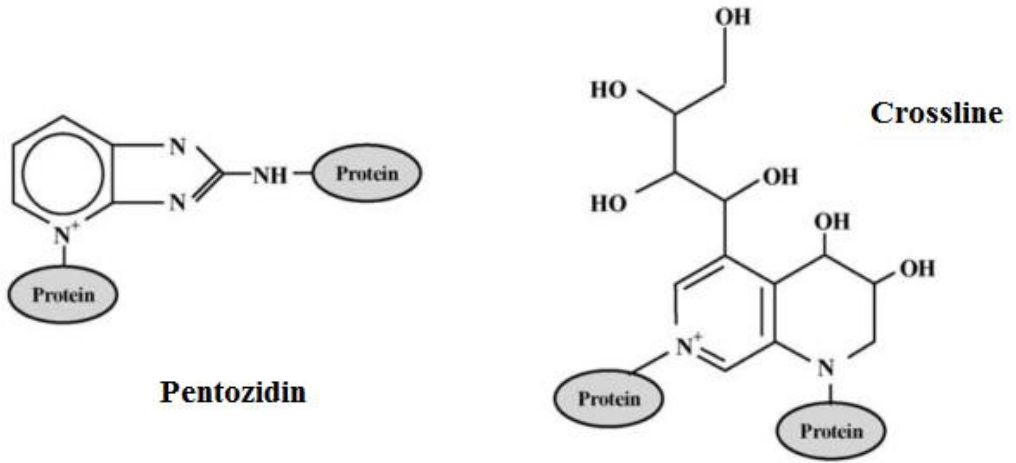
Şekil(2-8)

- 2- Çapraz bağ oluşturan non-fluoresans AGE'ler (AFGP ve ALİ gibi)

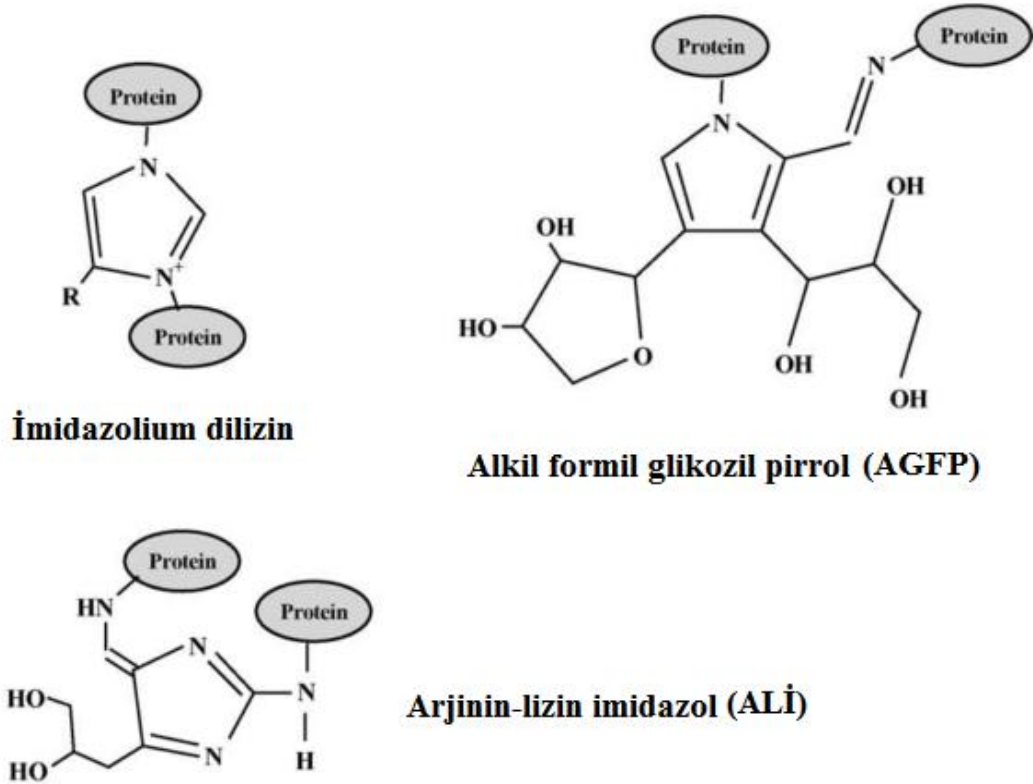
Şekil (2-9)

- 3- Çapraz bağ yapmayan non-fluoresans AGE'ler (CML ve Pirralin gibi)

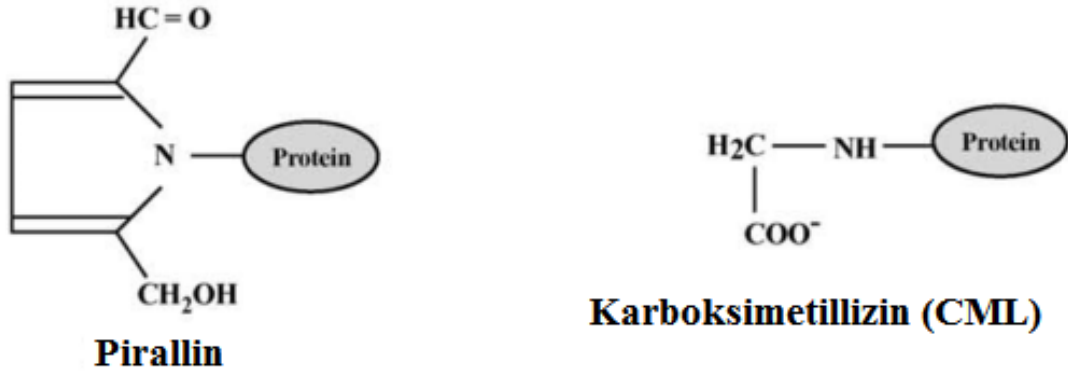
Şekil (2-10)



Şekil 2-8: Çapraz bağ oluşturan fluoresan AGE yapıları (3)



Şekil 2-9: Çapraz bağ oluşturan non-fluoresan AGE'lerin yapıları (3)



Şekil 2-10: Çapraz bağ yapmayan non-fluoresan AGE'lerin yapıları (3)

Pentozidin: Çapraz bağlar lizin veya arginin amino asit kalıntıları ile pentoz arasında oluşmaktadır. Pentozidin reaksiyonunda askorbat da katılmaktadır. Pentozidin diyabetik hayvan ve insanların kollajeninde bulunmuştur. Bu çapraz bağlarının miktarı diyabette artmaktadır (132, 179, 81).

Crossline: Bu bileşik iki lizin kalıntısı ile iki glukoz molekülünün reaksiyonlaşması sonucunda meydana gelmektedir. Hem in vivo hemde in vitro olarak oluşabilmektedir. İlk olarak diyabetik sıçanların böbreklerinde tespit edilmiştir (154).

İmidazolium: Bu çapraz bağları glioksal lizin dimer (GOLD) ve metil glioksal lizin dimer (MOLD) olarak da bilinmektedir. Bu çapraz bağlı yapılardan GOLD iki molekül lizin ile glioksal arasında oluşurken MOLD iki molekül lizin ile metilglioksal arasında meydana gelmektedir (71, 144).

Alkil formil glikozil (AFGP): İki şeker molekülü ile tek lizin amino asit kalıntısı ile oluşmaktadır (64).

Arjinin lizin imidazol (ALİ): Yeni izole edilen AGE'lerden ve moleküller arası bir çapraz bağ meydana getirmektedir (5).

Pirralin: Çağraz yapı oluşturmeyen AGE'dir. 3-DG ve lizin arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. Pirralinin insanda plazmada, deride ve beyin plaklarında biriktiği gösterilmiştir (185).

N^e-Karboksimetil lizin (CML): Glyoksal molekülü ile lizin'in epsilon-amino grubu arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda meydana gelmektedir. Bu bileşik genellikle lipid peroksidasyon süresince oluşmaktadır. Böylelikle CML non-enzimatik glikasyon ve glikooksidasyon reaksiyonlarının kombinasyonu sonucunda oluşmaktadır. Ayrıca CML çoklu doymamış yağ asitlerinin metal katalizli oksidasyonu süresince de şekillenmektedir (65, 72).

Karboksietillizin (CEL): MG ile lizin arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. Ayrıca lens kristallerinde biriktiği bildirilmiştir (1).

2.2.3. AGE'LERİN ÖZELLİKLERİ VE TESPİTİNDE KULLANILAN ANALİTİK YÖNTEMLER

AGE'ler fluoresans ve non-fluoresans özelliklerine göre de iki sınıfta incelenmektedir (208). *In vivo* olarak şekillenen AGE bileşiklerinin karmaşık doğalarından dolayı izolasyonları kısıtlıdır. Sonuç olarak glikeproteinlerden sadece birkaç tanesi başarılı bir şekilde izole edilebilmiştir. Bugüne kadar çapraz bağ yapıları aydınlatılan ve tamamen karakterize edilebilen AGE'ler pentozidin, imidazolizin, vesperlizin A, B ve C'dir (179, 144, 146). Buna rağmen AGE'lerin elde edilmesi önemli bir husustur ve birçok araştırmalar *in vivo* koşullarda oluşan AGE'lerin yerini belirlemeyi amaçlamaktadır. *In vivo* AGE'lerin tespiti farklılıkları, AGE standart noksanlığı, uzun analiz prosedürleri ve ekipman ihtiyacından dolayı tüm AGE'lerin analizlenmesi zordur. AGE'lerin tespiti için birkaç yöntem mevcuttur (101) :

- 1- ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay): Poliklonal veya monoklonal antikorların kullanılır
- 2- Fluorometri: AGE'lerin fluoresans özelliklerinden yararlanır
- 3- HPLC (High performance liquid chromatography)
- 4- MS (Mass spectrometry): En iyi ve kusursuz yöntem olarak kabul edilir

CML ve pentosidine gibi bazı bileşikler antijeniktir ve bunların immunonolojik tekniklerle tespit edilmesi mümkündür (228). Biyokimyasal ve immünolojik analizler ile hem pentozidin gibi fluoresans AGE'ler hemde CML gibi non-fluoresans AGE'ler ölçülebilmektedir (203). AGE'lerin karakteristik fluoresans spektrumu 440nm'nin üzerinde, eksitasyon ise 370nm'dir ve bu şekilde total AGE ölçümü yapılmaktadır (141).

Kan ve idrar örneklerindeki AGE miktarı doku AGE seviyesini yansıtmayabilir. AGE şekillenmesinin ardından proteinlere bağlanmış AGE'lerin birikimi bu proteinlerin yarı ömürlerine bağlıdır. Organizmada deri kollajeni, lens kristalleri ve kıkırdak proteinleri gibi uzun ömürlü proteinlerde düzenli yaşam boyu AGE birikimi olmaktadır. Özellikle diyabette glomerüler bazal membran ve lens kristalleri gibi kronik komplikasyonlarının geliştiği bölgelerde bu uzun ömürlü proteinler mevcuttur. Bu nedenle doku AGE birikiminin ölçülmesinin tercih edilmesi plazma örneklerine göre daha uygundur.

Lens veya derinin otofluoresans özelliğinden yararlanılarak doku AGE birikimini analiz etmek için AGE-okuyucu gibi non-invazif teknikler de tarif edilmiştir. Örneğin diyabetik hastalarda lens otofluoresansı (eksitasyon 350-370nm, emisyon 430-450nm) yüksektir. Diyabette retinopatinin ilerlemesiyle birlikte lenslerdeki bu otofluoresans daha artmaktadır. Ancak günümüzde AGE'lerin ölçülmesinde daha ucuz olan ELISA yöntemi tercih edilmektedir (106).

2.2.4. AGE'LERİN ETKİLERİ

Diyabette kronik hipergliseminin varlığı ve aynı zamanda bozulmuş böbrek fonksiyonunun eşlik etmesi nedeniyle klirensin azalması AGE birikimine neden olmaktadır. Böbrek AGE'nin temizlenmesinden sorumlu olan başlıca organdır. AGE'lerin etkileri reseptörden bağımsız ve reseptör bağımlı diye ikiye ayrılmaktadır. AGE'ler reseptörden bağımsız etkileri ekstrasellüler ortamda gerçekleştirirken; reseptör bağımlı etkilerini intrasellüler ortamda göstermektedir (173, 182) Şekil (2-11).

2.2.4.1. AGE'LERİN EKSTRASELLÜLER ETKİLERİ

Yavaş turnover'ı olan bağ dokunun ekstrasellüler matriks (ECM) ve bazal membran bileşenleri AGE oluşumuna duyarlıdır. ECM bileşenlerinden özellikle fibronektin, tip III/IV/VI kollojen ve laminin gibi proteinler AGE'ler tarafından değişikliğe uğramaktadır. Miyelin, tubulin, PAİ-1 ve fibrinojen gibi diğer uzun ömürlü proteinler de glikasyona maruz kalabilmektedir. Glikasyon sürecinin bir sonucu olarak moleküller arası veya molekül içi çapraz bağlarının oluşumu kollojende, yapı değişikliklerine, sertleşmeye ve proteolitik sindirime karşı direnç kazanmasına neden olmaktadır. Örneğin tip I kollojen ve elastindeki AGE çapraz bağların oluşumu kan damarlarında sertleşmeye neden olmaktadır (218, 85, 246, 209). Ayrıca AGE'ler enzim aktivitesini ve proteinlerin yarı ömrünü, immünojenitesini değiştirir ve reseptör proteinlerin ligand bağlanmasını azaltır (23).

Glikasyon sonucunda oluşan serbest radikaller protein yapısında değişikliğe ve lipid veya nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açabilir (13). DNA'daki adenin ve guanin bazları özellikle glikasyona duyarlıdır (14). AGE oluşumu aynı zamanda lipidlerde de gerçekleşmektedir. Fosfotidiletanolamin ve fosfotidilserin gibi fosfolipidlerin amino grubları ile glukoz arasındaki reaksiyon doğrudan lipid peroksidasyonunu başlatır (218). Tüm bunların yanı sıra AGE'ler LDL gibi moleküller de oluşabilmektedir. Glike-LDL, NO üretimi azaltarak, endotelial hücrelerde LDL'nin reseptör aracılı alınımını baskılayarak, çöpçü reseptörler ile alınımı artırarak ve köpük hücre oluşumuna katkı sağlayarak ateroskleroza yol açmaktadır (30).

2.2.4.2. AGE'LERİN İNTRASELLÜLER ETKİLERİ

AGE'ler intrasellüler ortamda bulunan proteinler ile fruktoz, gliseraldehid-3-fosfat veya glukoz-6-fosfat gibi şekerler arasında da oluşabilmektedir. Fibroblast büyüme faktörü glikasyona maruz kalan intrasellüler proteinlerden biridir (75).

Dolaşımda bulunan AGE'ler RAGE denilen reseptörler ile etkileşerek transkripsiyon faktörü olan NF Kappa B'nin *up-regülasyonu* neden olmaktadır. NFkappa B hedef genlere bağlanarak Endotelin-1, VCAM-1, ICAM-1, E-Selektin, doku faktörü, trombomodulin, VEGF, İL-1 α , İL-6, TNF- α ve RAGE gibi moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır (12, 150).

2.3. AGE RESEPTÖRLERİ

Amino grubu içeren molekülleri glikasyonu ile oluşan AGE'ler toksik etkilerini iki şekilde göstermektedirler. Bu mekanizmalardan birincisinde AGE'ler ile doğrudan çapraz bağlı yapılar oluşturarak dokuyu veya damar yapısını değiştirmektedir. Diğer mekanizmada ise dolaşımdaki AGE'ler hücre yüzey reseptörleri ile etkileşmesi sonucu gerçekleşmektedir. AGE molekülleri için endotel hücresi, lökosit, makrofaj, mezotelyal hücre, kas hücresi ve nöronal hücre gibi birçok hücre tipinde çok sayıda reseptörler tarif edilmektedir. Bu reseptörlerden yapıları aydınlatılan RAGE, AGE-R1 (OST-48), AGE-R2 (80K-H Fosfoprotein), AGE-R3 (galektin-3) ve CD36'dır. Bunun dışında makrofaj çöpçü reseptörlerinden MSR-II (Makrophage scavenger receptor-II), LOX-1 (Lectin-like oxidized LDL receptor-1), FEEL (Fasciclin, EGF-like, Laminin-type EGF-like, and link domain-containing scavenger receptor-1) gibi reseptörler AGE'leri bağlayabildiği gösterilmiştir. Bu reseptörler dolaşımda veya dokuda bulunan AGE'leri bağlarlar, hücre içine alırlar ve ortamdan temizlerler. Reseptörlerin bu fonksiyonlarından başka hücre aktivasyonunu düzenleme fonksiyonu da vardır. AGE'lerin tanımlanmış en iyi reseptörü olan RAGE çeşitli hücrel cevapları oluşturmak için hücre içi sinyal iletiminden sorumludur (205, 220, 233, 225, 175).

AGE reseptörlerinden AGE-R1, R2 ve R3 AGE-reseptör kompleksi diye isimlendirilmekte ve kaveolinden zengin membran bölgelerinde bulunmaktadır. Bu reseptör kompleksi AGE'ler ile modifiye edilmiş proteinlerin bağlanmasından, hücre içi alınımından ve yıkımından sorumludur (225, 192).

AGE-R1 (OST-48): AGE'lerin transmembran ve intrasellüler transportundan sorumlu olan bir transmembran reseptör proteindir. AGE-R1 aynı zamanda bir oligosakkarid taşıyıcısı olarak fonksiyon gördüğünden OST-48 (Oligosakkaril Transferaz-48) olarak da isimlendirilmektedir. Ekstrasellüler bölgede küçük bir N-terminal *domain* ve sitoplazmik bölgede C-terminal *domain*'i bulunmaktadır. AGE-R1 mesangial hücrelerde AGE *turnover*'ını düzenlemektedir. AGE-R1'in mesangial hücrelerde ekspresyonunun artması RAGE üzerinden MAPK1/2 fosforilasyonu ve NF-Kappa B aktivasyonu inhibe etmektedir ve böylelikle AGE'lerin zararlı etkilerini azaltmaktadır (125, 37).

AGE-R2 (80H-K fosfoprotein): 80-90 kDa'luk bir membran proteindir. Protein kinaz substratı olan 80H-K fosfoprotein bir homologu olarak tespit edilmiştir. Hücre membranında fosforillenebilen tirozin kısımları içerir. AGE'ler ile doğrudan bağlanmazlar fakat AGE-R3 ile birlikte AGE-reseptör kompleksin stabilizasyonunu sağlarlar. AGE-reseptör kompleksin R2 komponenti bir protein kinaz substratıdır ve reseptör kompleksin AGE'lere maruz kalmasıyla ile tirozin kalıntıları fosforile olmaktadır. Böylelikle AGE'lerin oluşturduğu reseptör aracılı sinyal iletimi gerçekleştirmektedir (120, 224).

AGE-R3 (Galektin-3): Bir karbonhidrat bağlayıcı proteindir ve çeşitli AGE'ler için yüksek affinite göstermektedir. Hücre içinde bulunabilmekte ve ekstrasellüler alana da sekrete edilebilmektedir. AGE'nin AGE-reseptör kompleksine (R1, R2 ve R3) bağlanması AGE-R3 ekspresyonu ve hücre membranındaki sayısını artırır. Membran içinde bir bölgesi olmadığından sadece kompleksin R1 ve R2 komponentleri ile etkileşimde bir rol oynamaktadır. AGE-R3 AGE'leri bağlamanın dışında mRNA *splice* (kesip, ekleme ve birleştirme) aktivitesi, hücre siklusun kontrolü, hücre adhezyon regülasyonu ve enflamasyonun düzenlenmesi gibi birçok fonksiyonları da bulunmaktadır (225, 193).

CD36: Bu reseptör dolaşımında bulunan AGE'lerin temizlenmesinden sorumludur. Fakat hücrelerde oksidatif stresin indüksiyonunda önemli rolü bulunmaktadır.

AGE-reseptör kompleksi diye anılan AGE-R1, AGE-R2 ve AGE-R3 ilk olarak tespit edilmesine rağmen bugünlerde en çok incelenen AGE reseptörü RAGE'dir (161, 96, 192, 220).

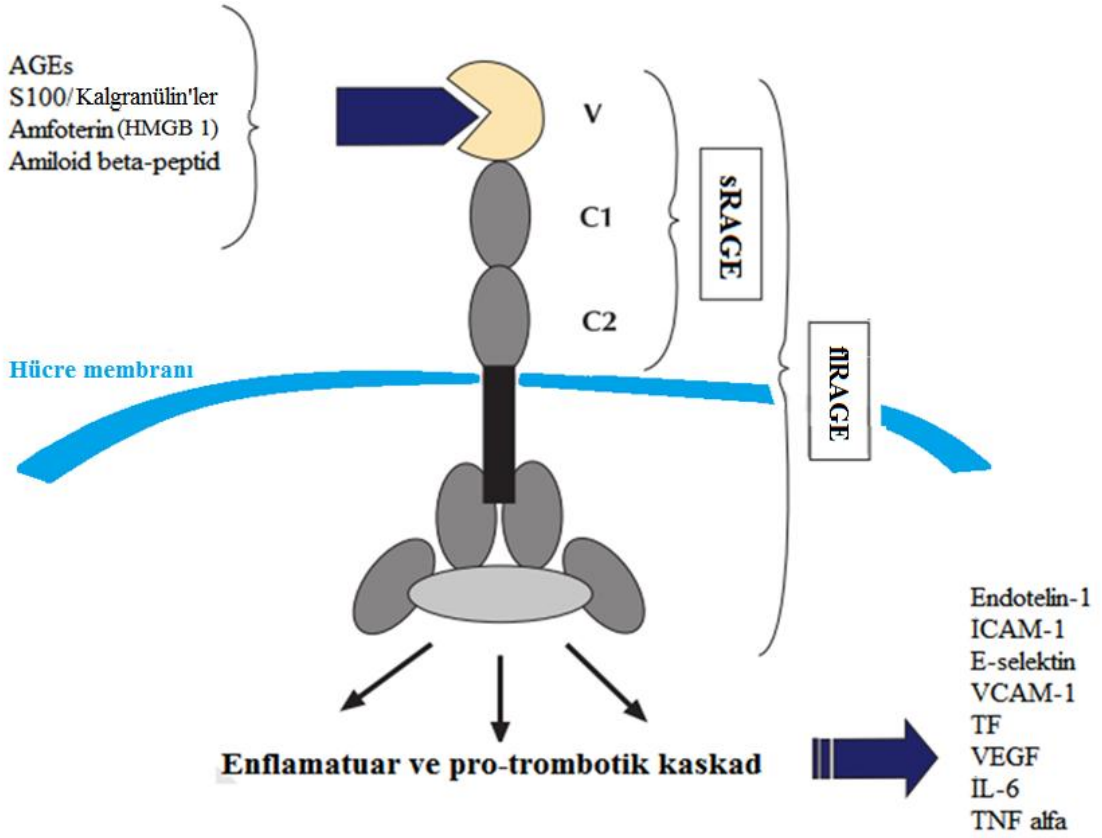
2.3.1. RAGE YAPISI VE VARYANLARI

RAGE immunoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. AGE'ler için bir reseptör olmanın yanı sıra RAGE bir multi-ligand reseptörüdür. RAGE AGE'ler dışında pro-enflamayar sitokin benzeri mediatörlerinden S-100/Kalgranulin ailesi, merkezi sinir sisteminin gelişiminde etkili olan pro-enflamatuar protein HMGB1 (High mobility group B1) veya diğer adıyla Amfoterin ve Amiloid β peptid gibi ligandları da bağlayabilmektedir. Tüm bu ligandların ortak özellikleri enflamatuar koşullarda birlikte birikmeleri ve hızlıca RAGE ile etkileşerek NF-Kappa B aktivasyonuna neden olmalarıdır (196).

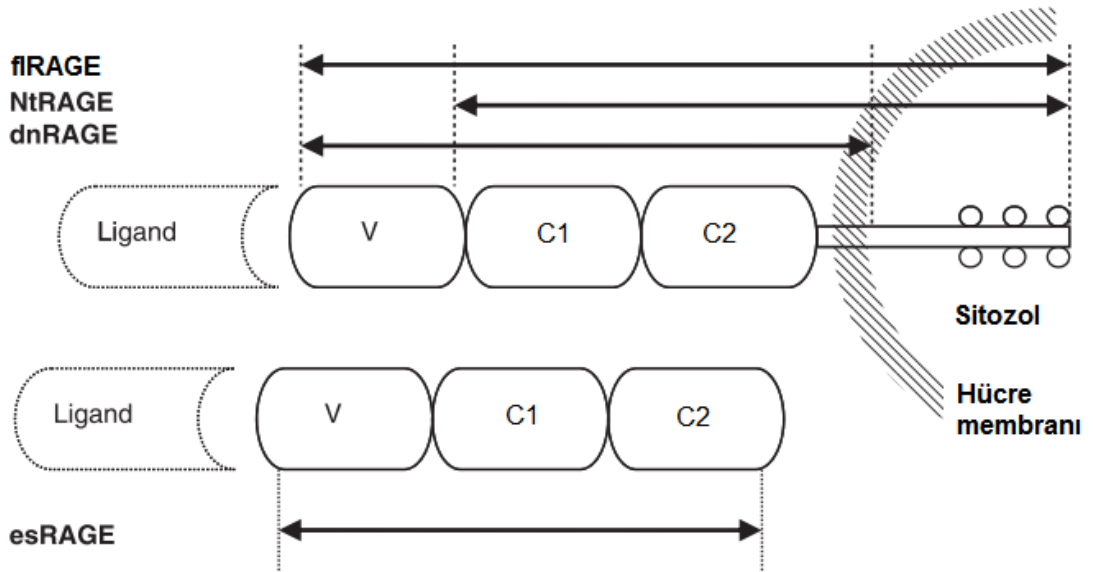
İnsanda RAGE geni 6. kromozomun MHC (Major Histocompatibility Complex) sınıfı III bölgesinde lokalizedir (198). Yaklaşık 1,4kb uzunlukta olan RAGE mRNA'sı 404 amino asitten oluşan ve yaklaşık 55 kDa moleküler ağırlığında bir proteine kodlamaktadır (147).

Hücre membranında bulunan ve fRAGE (full-length RAGE) olarak adlandırılan RAGE'nin intrasellüler *domain*, kısa bir transmembran *domain* ve büyük bir ekstrasellüler *domain* 'i bulunmaktadır. Ekstrasellüler bölge bir adet V (Variable) ve iki adet C1 ve C2 (Constant) olmak üzere toplam üç immünoglobulin benzeri bölgeden meydana gelmektedir Şekil (2-12). RAGE'nin N-terminalinde bulunan V bölgesi genellikle ligand bağlanmasından sorumlu iken C-terminalindeki sitozolik bölge intrasellüler sinyalleşmede görev almaktadır. Fakat bazı RAGE ligandları V bölgesi dışında farklı bir bölgeye bağlanma özelliği barındırabilmektedir (176, 53, 237).

fRAGE dışında çok sayıda farklı biyolojik özellikler sergileyen “*truncated*” (tepesi kesik) mRAGE *splice* varyantları tespit edilmiştir. Bu varyantlardan bazıları salgılanabilir ve çözünür formda bulunabilmektedir (243, 93). Membranda yerleşik bulunan fRAGE'den başka, dominant-negatif RAGE (dnRAGE) ve N-truncated (amino ucu kesik) RAGE (NtRAGE) gibi diğer izoformları da bulunmaktadır Şekil (2-13).



Şekil 2-12: Membranda bulunan RAGE'nin yapısı (121)

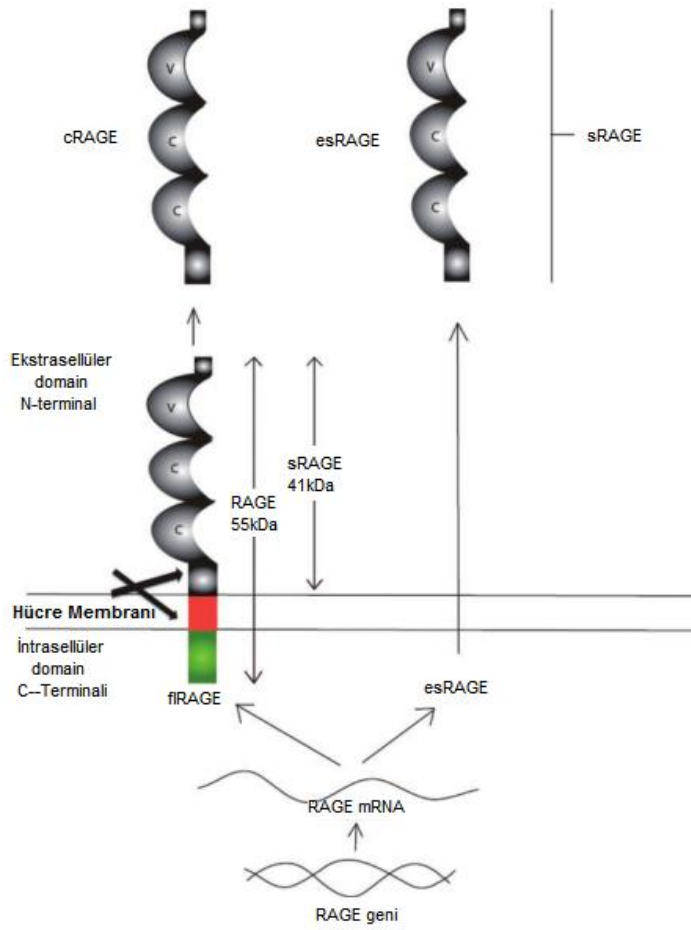


Şekil 2-13: Membranda bulunan başlıca RAGE izoformları (36)

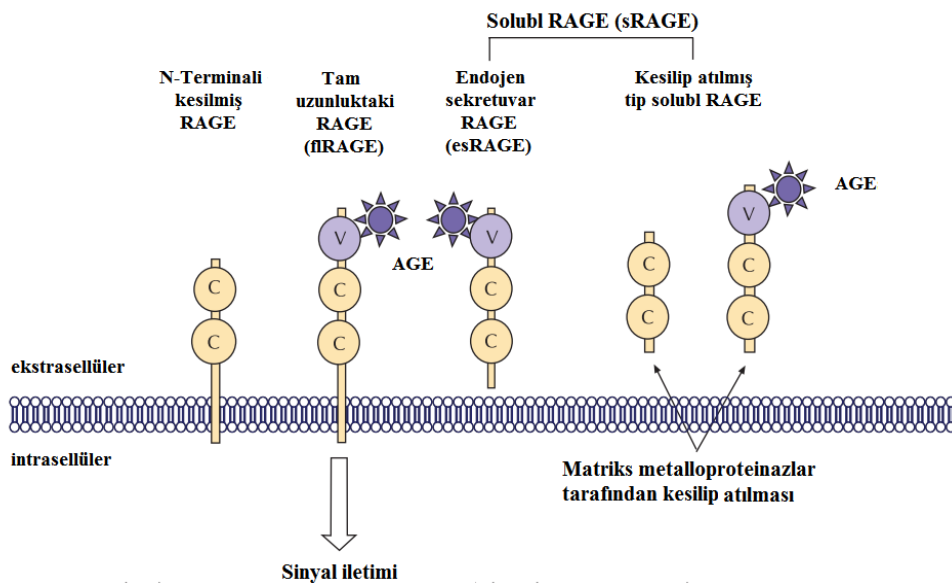
dnRAGE'ler sitoplazmik *domain*'den yoksundur ve intrinsek etki göstermeksizin ekstrasellüler ligandları bağlamakta ve dominant-negatif etki göstermektedir. V bölgesinden yoksun olan NtRAGE'lerin ise ligandları bağlama özelliği bulunmamaktadır. Diğer taraftan çözümlü RAGE'nin (soluble RAGE/sRAGE) insan dolaşımında bulunduğu tespit edilmiştir. Kanda bulunan sRAGE'lerin transmembran *domain* ve sitozolik *domain*'i yoktur. sRAGE fRAGE gibi aynı ligand özgüllükte N-terminalinde bir V bölgesi içermektedir. sRAGE'ler dolaşımda bulunan AGE'leri bağlayarak tuzak etkisi gösterir ve böylelikle ligandların membran RAGE'ye ulaşmasını önleyerek NF-Kappa B gibi intrasellüler yolların aktivasyonunu engellerler (94).

sRAGE üretimi birçok mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalardan birinci RAGE genin intron9/exon10 bölgelerinde alternatif bir *splicing* ile oluşur. Bu mekanizma aracılığı ile üretilen RAGE varyantı RAGE-v1 veya endojen sekretuar RAGE (esRAGE) olarak da isimlendirilmektedir. esRAGE'lerin transmembran ve sitozolik *domain*'leri olmadığından doğrudan dolaşıma salınmaktadırlar (243, 93, 129) Şekil (2-14).

Diğer mekanizmada ise membrana bağlı fRAGE matriks Metalloproteinazlardır (MMP) gibi enzimler tarafından proteoliz ile RAGE'nin ekstrasellüler formu olan *cleaved* (bölünmüş) RAGE (cRAGE) üretilir ve ekstrasellüler alana çıkar. Bu proteolitik süreçlerde yer almaktadır. esRAGE ve cRAGE fonksiyonel olarak birbirine denktir. Her ikisi de RAGE'nin dolaşımdaki çözümlü formu olduklarından sRAGE isimlendirilmektedir (198) Şekil (2-15).



Şekil 2-14: sRAGE üretimindeki mekanizmalar (128)



Şekil 2-15: Çeşitli RAGE izoformları (105)

2.3.2. sRAGE’NİN ÖLÇÜLMESİ

İnsan plazmasındaki sRAGE düzeyi ELİSA yöntemi kullanılarak iki farklı şekilde ölçülmektedir. Birincinde alternatif *splicing* veya *cleavage* mekanizmaları sonucunda meydana gelen dolaşımdaki tüm sRAGE havuzu ölçülür. Diğerinde ise doğrudan RAGE-v1/esRAGE’ nin ölçümü yapılmaktadır. Bu iki şekilde yapılan ölçümler karşılaştırıldığında esRAGE’nin sRAGE havuzunun yaklaşık %20’ si olduğu gösterilmiştir (164).

2.3.3. RAGE LİGANDLARI

flRAGE aslında bir multiligand reseptörüdür. RAGE’nin ilk tespit edilen ligandı proteinlerin non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan AGE’lerdir. AGE’ler dışında RAGE’ye amiloid- β -peptid, β -tabakalı fibriller, S-100 proteinleri ve HMGB1 gibi ligandları bağlanabilmektedir. AGE’ler diyabet, yaşlanma ve enflamasyon gibi çeşitli koşullarda artmaktadır. Birçok sayıda AGE molekülleri bulunmaktadır ve aralarından RAGE’ye yüksek affinite ile bağlananlar ise CML ve Pentozidin molekülleridir (109).

AGE’lere ilaveten AOPP’ler (İleri oksidasyon protein ürünleri) RAGE’ye bağlanabilmekte ve sinyal iletimini başlatabilmektedir (84).

RAGE ligandların biri olan HMGB1 RAGE’nin V bölgesine bağlanmaktadır. Bu ligand hücre migrasyonunun indükleyerek nörit büyümesini ve farklılaşmasını gerçekleştirmektedir (91).

S100/Kalgranulin ailesi 21 üyeden oluşan kalsiyum bağlama özelliğe sahip proteinlerdir. Bu proteinler hücre içi ve hücre dışında bulunurlar ve genellikle dimer şeklinde fonksiyon gösterirler. Bu aile üyelerinden S100A12 ve S100B RAGE’ye bağlandığı gösterilen ilk proteinlerdir. Fakat sonrasında S100A1, S100A2, S100A4, S100A5, S100A6, S100A7, S100A8, S100A9, S100A11, S100A13 ve S100P’nin de RAGE’ye bağlanabildikleri gösterilmiştir. Bu ailenin üyeleri genellikle RAGE’nin V bölgesine bağlanmaktadır. Bunlardan sadece S100A12 hem V hemde C1 bölgesine bağlanırken; S100A6 ise sadece C2 bölgesine bağlanmaktadır (117).

Alzheimer hastalığında ve amiloidozda görülen Amiloid β peptid ve β tabakalı fibriller de RAGE’nin ligandlarıdır. Amiloid β agregatları C1 bölgesine bağlanırlarken, daha patojenik olduğu düşünülen Amiloid β oligomerleri RAGE’nin V bölgesi ile etkileşmektedir (197) Tablo (2-1).

Ligand	Ligand ailesi	RAGE'de etkileştiği ekstrasellüler bölge
CML	AGE'ler	V-bölgesi
Pronil glisin	AGE'ler	Bilinmiyor
AGE peptidleri	AGE'ler	V-bölgesi
AOPP'ler	AOPP'ler	Bilinmiyor
HMGB1	HMGB1	V-bölgesi
S100A12	S100/Kalgranulin	V- ve C1-bölgeleri
S100B	S100/Kalgranulin	V-bölgesi
S100A6	S100/Kalgranulin	C2-bölgesi
Amiloid β oligomerleri	Amiloid β peptid ve β tabakalı fibriller	V-bölgesi
Amiloid β agregatları	Amiloid β peptid ve β tabakalı fibriller	C1-bölgesi

Tablo 2-1: RAGE ligandları ve bağlandıkları bölgeler (237)

RAGE normal dokularda ve damarlarda düşük seviyelerde ekspresse edilmektedir. AGE ligandlarının birikimi RAGE *up-regülasyonuna* neden olmaktadır. Bu *up-regülasyon* özellikle diabetik damarların endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve monosit/makrofajlarda oluşmaktadır (176, 174).

RAGE'nin ligandları ile etkileşimi pro-enflamatuar olan transkripsiyon faktörü NF-kappa B'yi (Nukleer faktör kappa B) içeren bir dizi sinyal yolunun aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda hücrede enflamatuar cevaplarda önemli rol oynayan VCAM-1 ve ICAM-1 gibi çeşitli adhezyon molekülleri ile IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırılarak enflamasyona katkı sağlar (229, 22, 42).

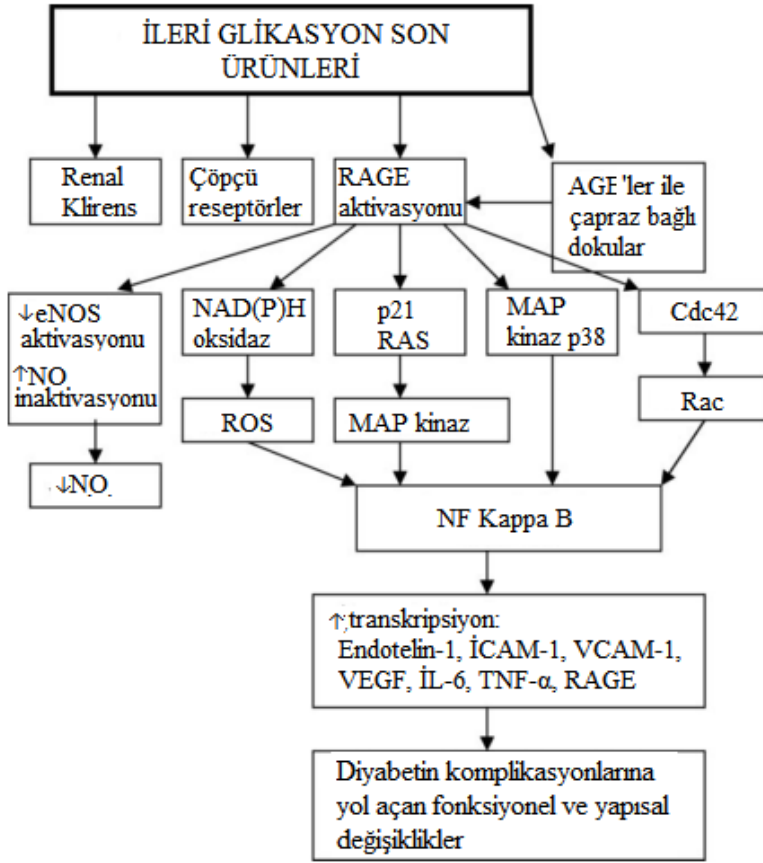
NF-kappa B aktivasyonu RAGE gen ekspresyonunu *up-regüle* etmektedir. Çünkü bu genin promoter bölgesi NF-kappa B için bağlanma bölgeleri içermektedir (118).

2.3.4. RAGE ARACILI NF KAPPA B AKTİVASYONU

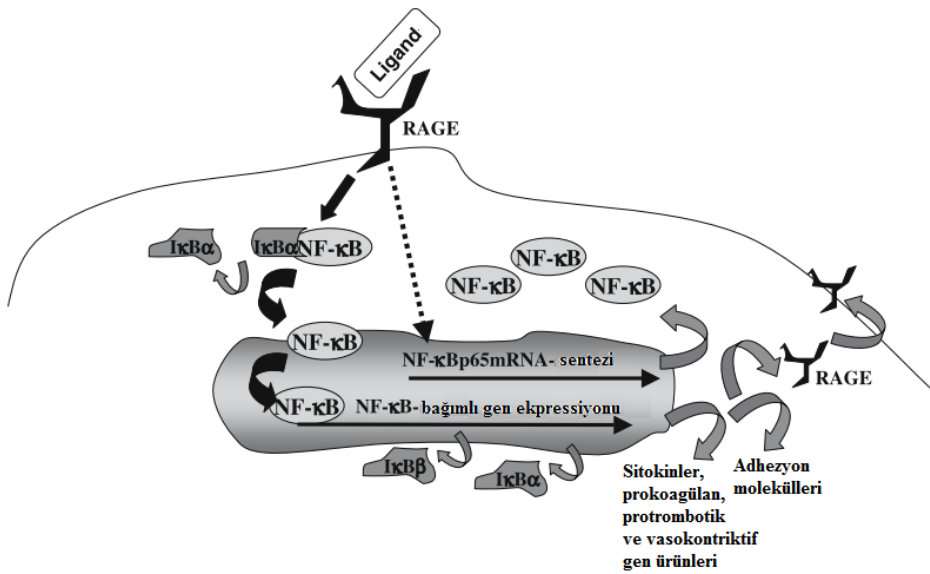
AGE-RAGE etkileşimi in vivo koşullarda önemli bir rol oynamaktadır. Diyabet gibi hiperglisemik koşullarda AGE'lerin (ve aynı zamanda ALE ve AOPP'lerin) oluşumu artmakta ve AGE'ler, RAGE aracılığı ile hücre aktivasyonunu gerçekleştirmektedirler. Ligandlardan özellikle AGE'lerin RAGE'ye bağlanması sonucunda birçok intrasellüler sinyal kaskadı aktive etmektedir. Örneğin düz kas hücreleri, tübüler epitel miyofibroblast, miyoblast, osteoblast ve monositik hücrelerde p21ras ve ERK1/2 (p44/p42) MAP kinazların aktivasyonu meydana gelirken; Monosit/makrofajlar ve tümör hücrelerinde ise p38 ve SAPK/JNK MAP kinazların aktivasyonu gerçekleşir (119, 186, 49, 181). Bunun dışında rho-GTPaz, fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K) ve JAK/STAT gibi intrasellüler sinyal yolları da RAGE intrasellüler sinyal yolları aktiflenebilmektedir (201, 95, 92). Ligand-RAGE etkileşimi NADPH oksidaz (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz) sistemi doğrudan indükleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna ve sonrasında NF-Kappa B aktivasyonuna yol açabilmektedir.

Tüm bu sinyal kaskadlarının bir çoğunun efektör NF Kappa B'nin aktivasyonu ile sonuçlandığı bilinmektedir. RAGE aracılı hücrel sinyalleşmedeki sinyal kaskadının çeşitliliği farklı hücre tiplerinde farklı RAGE ligandlarının bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle NF Kappa B tüm bu yollarda ortak bileşik olarak yer almakta ve anahtar rol oynamaktadır (115, 229) Şekil (2-16).

Nükleer transkripsiyon faktörü olan NF Kappa B p50 ve p65 altünitelerinden oluşan bir heterodimerik komplekstir. Normalde NF Kappa B sitoplazmada NF Kappa B inhibitör aile üyelerinden I κ B α tarafından inaktif halde tutulmaktadır. Ligandın RAGE'ye bağlanması sonucunda gelen ekstrasellüler uyarı I κ B Kinaz kompleksinin (İKK) aktivasyonuna neden olmaktadır. İKK α , β ve γ altünitelerinden oluşan heteroheksamerik bir yapıdadır. İKK I κ B üzerinde iki serin kalıntısını fosforile ederek I κ B'nin ubiquitinasyonuna ve sonrasında proteozomlar tarafından yıkılmasına neden olmaktadır. Böylelikle NF Kappa B heterodimeri p50 ve p60 serbest kalır ve nükleusa transloke olur. NF Kappa B nükleusta promoter genlere bağlanmasıyla İCAM-1, VCAM-1, Endotelin-1, VEGF, İL-6 ve TNF- α ve doku faktörünün (TF) gen transkripsiyonun artırmaktadır. Bunun dışında RAGE genin promoter bölgesi NF Kappa B için fonksiyonel bağlanma elemanları içerdiğinden NF Kappa B'nin translokasyonu sonucunda RAGE'nin *up-regülasyonu* da meydana gelmektedir (82) Şekil (2-17).



Şekil 2-16: AGE'lerin genel etkileri (77)



Şekil 2-17: RAGE bağımlı NF Kappa B aktivasyonu (82)

2.4. DİYABETİK KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNDE AGE'LERİN VE RAGE'NİN ROLÜ

DM insülin eksikliği ve/veya insülin direnci nedeniyle hiperglisemi ile karakterize bir endokrin sistem hastalığıdır. Diyabetik hastalar nefropati, retinopati, karakt, nöropati ve ateroskleroz gibi uzun sürede ortaya çıkan komplikasyonlara eğilimlidir. Hiperglisemi komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kötü glukoz kontrolü olan diyabeti hastaları özellikle büyük risk altındadır. Hücre içine glukoz alınımının insülininden bağımsız olduğu sistemlerde (sinir sistemi, kalp, böbrekler ve küçük kan damarları) komplikasyonların geliştiği görülmektedir. Bu hücrelerde hiperglisemi süresince, intrasellüler glukoz konsantrasyonu çok yüksektir. Sonuç olarak hiperglisemi protein glikasyonunu artırarak AGE oluşumuna ve dolayısıyla diyabet komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (213).

2.4.1. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati bazal membranda kalınlaşma, mezangiumda genişleme, glomerüler filtrasyonda azalma ve albuminüri ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik nefropati renal yetmezlik ile sonuçlanabilmektedir. Böbrekler AGE'ler aracılığıyla oluşan hasarda ana hedef organlardır. Böbrek dokusunda çok büyük miktarda AGE'ler saptanmıştır ve bunlar diyabetik nefropatinin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Böbrekler aynı zamanda AGE klirensinden sorumlu başlıca organlardır. Çeşitli hayvan çalışmaları diyabetik nefropatide AGE ve RAGE'nin patolojik rolünü açıkça göstermiştir. Diyabetik hayvanlarda renal AGE'lerde anlamlı bir artış bulunmaktadır. AGE'lerdeki bu artış diyabetik nefropatinin glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezangial genişleme, glomeruloskleroz ve tubulointerstisyel fibroz gibi çeşitli şekilsel anormallikleri ile bağlantılıdır (139, 187, 199).

Hiperglisemi ve AGE'ler TGFβ' nin salınımını artırır. TGFβ matriks bileşiminde bulunan kollajenin sentezini uyarır ve böylelikle diyabetik nefropatinin bazal membran kalınlaşmasına ve mezangial genişlemesine yol açar. Bazal membran kollajeninde AGE birikimi de bazal membran kalınlaşmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda filtrasyon değişir ve glomerüler fonksiyonda bir azalma meydana gelir. AGE'ler dolaşımda bulunan serum proteinlerin üzerinde de olduğundan bunların diyabetik nefropatide temizlenmesi güçleşir ve sonuçta serum konsantrasyonlarında bir artış görülmektedir (68, 222).

RAGE böbreklerde sadece podositlerde ekspresse edilmektedir ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda RAGE ekspresyonu *up-regüle* edilmektedir. Fakat podositlerdeki RAGE'nin rolü henüz tam aydınlatılmamıştır (76).

2.4.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati körlüğün en sık rastlanan nedenidir. Retinopati gözün retina tabakasını etkileyen kan damarlarının artmış proliferasyon, vasküler oklüzyon, anjiyogenez, mikroanevrizmalar, hemorajiler ve infarkt ile karakterizedir. Bu değişikliklere kapiller bazal membranında kalınlaşma, permeabilitede artış, perisitlerde kayıp ve endotel hücre *turnover*'ında artış eşlik etmektedir. AGE'lerden özellikle CML tip 2 diyabet hastaların retinal kan damarlarında tespit edilmiştir. Bu AGE'ler vasküler oklüzyonlara veya retinal endotel hücrelerinde permeabiliteyi artırarak vasküler sızıntılara neden olmaktadır. Bu nedenle AGE'ler retinopatinin derecesi ile yakından ilişkilidir (143, 189, 190). AGE'ler perisitlere toksik etkilidir ve reseptörleri ile etkileşerek diyabetik retinopatide görülen hasara neden olmaktadır (46).

Yapılan birçok çalışmada AGE'lerin perisitlerde RAGE mRNA seviyelerinin *up-regüle* ettiği gösterilmiştir. Bu *up-regülasyon* muhtemelen AGE'ler tarafından stimüle edilen sinyal iletiminde bir artışa ve bu nedenle diyabetik retinopatide perisitlerde bir kayba neden olmaktadır. Perisitlerin apoptosisi genellikle vasküler hasardan önce başlar ve erken retinopati ile karakterizedir. Retinal hücrelerin AGE'lere maruz kalması VEGF genin ekspresyonu ile potent mitojen olan VEGF (Vascular endothelial growth factor) artışına neden olmaktadır. VEGF yeni damar oluşumunu stimüle etmektedir. Tüm bunlar proliferatif retinopatinin patogenezinde yer almaktadır. Oküler sıvıdaki VEGF seviyeleri retinopatideki yeni damar oluşumun akitivitesi ve aynı zamanda retinopatide görülen mikrovasküler permeabilitenin artması sonucu kan-retinal bariyerin bozulması ile bağlantılıdır (239).

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada AGE ve İL-6 seviyelerinin artığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada AGE'lerin insan retinal hücrelerden İL-6 sekresyonunu stimüle ettiği ve böylelikle anjiogenezi indükleyen VEGF'nin ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle AGE'ler aracılığıyla retinal VEGF ekspresyonunun artışı diyabetik retinopatinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır (145).

Hayvanlara AGE-Albumin verilmiş bir çalışmada ise bu ürünlerin perisitler etrafında veya içinde biriktiği, bazal membran kalınlaşmasını indüklediği ve böylelikle kan-retina bariyerinde bir bozulma meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca retinal vasküler endotelial hücreleri de AGE'lere maruz kalmaktadır. AGE'lerin RAGE ile etkileşimi sonucunda endotelial nitrik oksid sentaz ekspresyonu azalmaktadır (195, 191, 126).

2.4.3. DİYABETİK KATARAKT

Diyabetik katarakt lensin opaklaşması ve sonuçta görmede kayıp ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik katarakt senil katarakta göre daha erken yaşta gelişir. Lens kristallerinin glikasyona maruz kalması, çapraz bağların oluşumuna ve dolayısıyla konformasyonel değişikliklere neden olmaktadır (9).

Lens kristallerinin hemen hemen hiç *turnover*'ı yoktur ve bu nedenle AGE'ler kolayca birikebilmektedir. Hayvan çalışmalarında bu lens kristallerinin agregasyonu ve opaklaşmadan sorumlu olan yüksek molekül ağırlıklı AGE'lerin birikimin olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise askorbatın glikasyona ile oluşan fluoresan AGE'lerin kataraktlı insan lensinden izole edilmesi başarılmıştır (158, 44). İn Vitro deneylerde Na-K ATPaz'ın glikasyonu aktivitesini azaltmakta, intrasellüler iyon konsantrasyonu ve osmoz aracılığı ile suyun hareketini değiştirmektedir. Bu nedenle in vivo olarak buna benzer bir etkinin diyabet katarakt gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (188).

2.4.4. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati segmental demiyelinasyon ve periferik nöronların aksonal dejenerasyonu ve beraberinde sinir iletiminde veya kan akımında azalma gibi anormallikler ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik nöropati klinik olarak kendini kol ve bacaklarda acı veya uyuşukluk ve özellikle erkeklerde iktidarsızlık ile kendini gösterir. Diyabette miyelin glikasyonunda bir artış mevcuttur. İn vitro çalışmalarda glikasyona uğramış miyelinin makrofajlar tarafından fagositoza elverişli olduğu gösterilmiştir. Böylelikle diyabetik nöropatide makrofajlar proteazlar salgılayarak sinir demiyelinasyonuna neden olabilmektedir (223).

Bundan başka miyelin üzerindeki AGE'ler IgG, IgM ve C3 gibi plazma proteinlerini bağlayabilir ve böylelikle immünolojik reaksiyonlar oluşturarak nöronal demiyelinasyona yol açar (27). Hayvan çalışmalarında AGE'lerin periferal sinirlerin iletim hızında, sinir etki gücünde ve kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Fakat glikasyonun diyabetik nöropatideki rolü, hala belirsizliğini korumaktadır (25).

Diyabetik hastaların periferal sinirlerinde yüksek AGE seviyeleri tespit edilmiştir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda AGE'lerin sensomotoriyal iletim hızını düşürerek ve periferal sinirlerde kan akımını azaltarak diyabetik nöropatiyi kötüleştirdiği gösterilmiştir (43).

AGE'lerin uygulanması ve sonrasında RAGE'lerin aktive olması aktivasyonu hipergliseminin etkisini çoğaltmaktadır. Siyatik sinir çalışmalarında RAGE antikoru uygulanmasının sonrasında NF Kappa B aktivasyonunu ve İL-6 ekspresyonunu baskılamaktadır (221, 155).

RAGE-null farelerle yapılan seri deneylerde CML ve AGE'lerin dorsal kök gangliyonları etkilemediği ve beraberinde diyabet ile indüklenmiş NF Kappa B aktivasyonunun olmadığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde RAGE genin delesyonu, sRAGE'nin blokajı veya RAGE antikoru ile RAGE inaktivasyonuna sağlansa da NF kappa B'nin aktivasyonu ve İL-6 mRNA'nın ekspresyonu hala düşük seviyede meydana gelmektedir ancak iletim tam olarak sürdürülememektedir. Tüm bunlar RAGE'nin nöropati ve özellikle duysal kayıba neden olan mekanizmada önemli rol oynadığını göstermektedir. Fakat diyabette ilerleyici nörolojik hasardan sorumlu olan tek faktör değildir (17).

2.4.5. DİYABETİK ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz uzun dönem diyabetin en önemli sonucudur ve bu hastalarda ölümün en büyük sebebidir. Ateroskleroz arteriyel duvarların iç tarafında aterosklerotik plaklar oluşumu, kan akımında oklüzyon ve sonunda miyokard infarktüsü ile karakterizedir.

Diyabette LDL glikasyonu artmaktadır. Glikasyona uğramış LDL LDL-resptörleri tarafından tanınmaz ve makrofajlar tarafından alınımı artar. Bu hastalarda hiperlipedemi gelişimi ve köpük hücre oluşumun hızlandığı gözlenmektedir (123). Diyabetlilerde artan bu AGE-LDL'nin serum klirensi de aynı zamanda azalır (30).

Glikasyona ve AGE oluşumuna LDL oksidasyonu da eşlik etmektedir ve diyabette beraberinde aterosklerotik okside LDL'nin artışı meydana gelmektedir (29).

Diğer taraftan HDL'nin glikasyonu *turnover*'ı artırmaktadır ve ters kolesterol transportu sırasında etkinliğini azaltmaktadır. HDL'nin glikasyonu aynı zamanda paroksanaz enzimin aktivitesini azaltmaktadır. Paroksanaz HDL ile ilişkili bir enzimdir ve LDL oksidasyonun ve monositlerin aortik endotel hücrelerde adhezyonun önlenmesi için önemlidir. Bu iki olay aterosklerotik plak oluşumunda için anahtar rol oynamaktadır (90).

AGE'ler diyabetlilerin aterosklerotik plaklarında anti-AGE antikoru kullanılarak yapılan immünohistokimyasal renklendirme ile tespit edilmiştir (152). Arterial kollajen üzerinde artmış glikasyon ve AGE oluşumu ateroskleroza önemli olabilmektedir. Kollajene bağlı AGE'ler LDL ve diğer plazma proteinlerini yakalayabilir ve diyabette aterosklerozun gelişmesini hızlandırır (26).

Ayrıca AGE'ler İGF-1 (İnsulin-like growth factor-1) ve PDGF (Platelet-derived growth factor) sekresyonunu artırır. Bu faktörler sadece monosit ve makrofajların migrasyonunu düzenlemez aynı zamanda aterosklerotik plak oluşumunda önemli bir adım olan düz kas hücrelerin proliferasyonunu destekler (218).

AGE'ler diyabetik bireylerin aterosklerotik lezyonlarında, yağlı çizgilenmelerinde, lipid içeren düz kas hücrelerinde ve makrofajlarında saptanmıştır. Tüm bu çeşitli olası mekanizmalar ile AGE'lerin ateroskleroza artırdığı görülmektedir (70, 172, 194).

Ateroskleroza ilk adımlardan biri olan monositlerin endotel migrasyonu VCAM-1 ekspresyonunun *up-regüle* edilmesine bağlıdır. VCAM-1 ekspresyonunun anahtar rol oynayan NF Kappa B'nin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (114).

Yapılan diyabet ile ilişkili ateroskleroz hayvan modelinde AGE çağpraz bağ kırıncısı olarak varsayılan Alegebrum uygulamasının plak bölgesinde AGE azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. sRAGE uygulanan hayvan çalışmalarında ise vasküler lezyon oluşumunun baskılandığı gösterilmiştir. Bu iki farklı farmakolojik müdahale ile AGE'lerin aortada birikiminde azalma ile birlikte, RAGE ekspresyonunda azalma, aterosklerotik büyüme faktörlerinde ve çeşitli kollajenlerin ekspresyonunda azalma ile sonuçlanmaktadır (157, 31).

2.5. YAĞ ASİTLERİ

Yağ asitleri, bir alifatik zincir ve karboksil gruptan oluşan organik asitlerdir. Alifatik zincir ya tamamen doymuş (karbonlar arası çift bağ içermez) ya da doymamıştır (karbonlar arası bir veya daha fazla çift bağ içerir) Tablo (2-2) ve (2-3). Bu yağ asitlerinin alifatik zincirinde karbonlar arası sadece tek çift bağ varsa tekli doymamış yağ asidi; karbonlar arası iki veya daha fazla çift bağ varsa çoklu doymamış yağ asidi denilmektedir. Yağ asitlerinin biyolojik özellikleri alifatik zincirin uzunluğu, çift bağ sayısı (doymamışlık derecesine), çift bağların yerleşimleri ve sis/trans konfigürasyonlarına bağlıdır (55, 242, 130).

Yağ asitleri, hücre membran trigliserid veya fosfolipidlerin bir bileşeni olarak veya serbest yağ asitleri olarak bulunabilmektedir. Doymamış yağ asitleri biyolojik membranların organizasyonu, iyon permeabilitesi ve elastikiyet gibi fiziksel özelliklerine önemli bir katkısı bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar çoklu doymamış yağ asitlerinden özellikle omega-3 yağ asitlerinin iyon kanalları ve iyon taşıyıcıları gibi membran ile ilişkili proteinlerin aktivitelerini düzenlendiği göstermiştir (28).

KARBON ATOM SAYISI	BİLİNER ADI
1	Formik
2	Asetik
3	Propiyonik
4	Bütirik
5	Valerik
6	Kaproik
8	Kaprilik (Oktanoik)
10	Kaprik (Dekanoik)
12	Lorik
14	Miristik
16	Palmitik
18	Stearik
20	Araşidik
22	Beherik
24	Linyoserik

Tablo 2-2: Doymuş yağ asitleri (130)

KARBON ATOM SAYISI VE ÇİFT BAĞLARIN SAYI VE KONUMU	SERİ	BİLİNEN ADI	SİSTEMATİK ADI
16:1;9	Omega-7	Palmitoleik	<i>cis</i> -9-Hekzadekenoik
18:1;9	Omega-9	Oleik	<i>cis</i> -9-Oktadekenoik
18:1;9	Omega-9	Elaidik	<i>trans</i> -9-Oktadekenoik
22:1;13	Omega-9	Erüsik	<i>cis</i> -13-Dokozenoik
24:1;15	Omega-9	Nervonik	<i>cis</i> -15-Tetrakozenoik
18:2;9,12	Omega-6	Linoleik	tüm- <i>cis</i> -9,12-Oktadekadienoik
18:3;6,9,12	Omega-6	γ -Linolenik	tüm- <i>cis</i> -6,9,12-Oktadekatrienoik
18:3 ; 9,12,15	Omega-3	α -Linolenik	tüm- <i>cis</i> -9,12,15-Oktadekatrienoik
20:4;5,8,11,14	Omega-6	Araşidonik	tüm- <i>cis</i> -5,8,11,14-Eikosatetraenoik
20:5;5,8,11,14,17	Omega-3	Timnodonik	tüm- <i>cis</i> -5,8,11,14,17-Eikosapentaenoik
22:5;7,10,13,16,19	Omega-3	Klupanodonik	Tüm- <i>cis</i> -7,10,13,16,19-Dokozapentaenoik
22:6 ;4,7,10,13,16,19	Omega-3	Servonik	All- <i>cis</i> -4,7,10,13,16,19-Dokozahekzaenoik

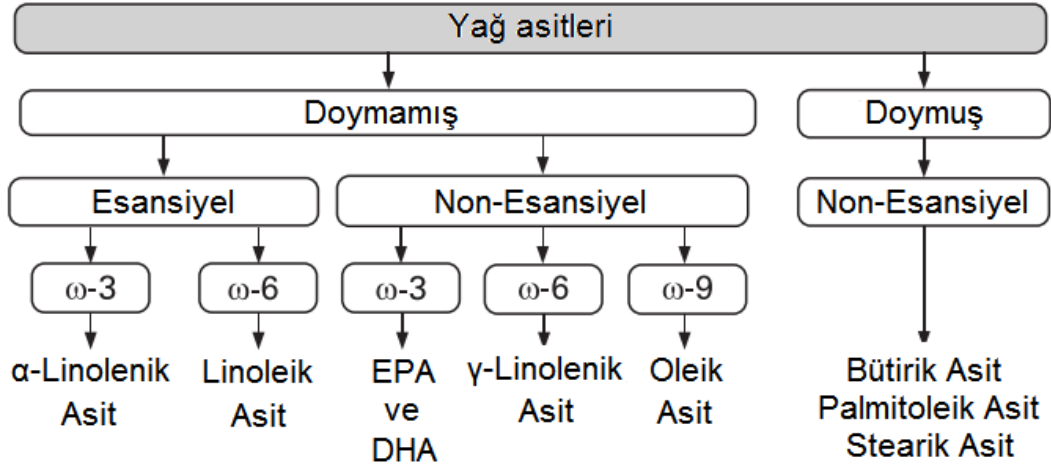
Tablo 2-3: Tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri (130)

2.5.1. YAĞ ASİTLERİNİN İSİMLENDİRİLMESİ

En sık kullanılan sistematik adlandırma yağ asitlerinin karşılık geldikleri hidrokarbon sayısına göre yapılmaktadır. Genevre sistemi olarak da bilinen bu isimlendirme hidrokarbon adının sonundaki –e eki yerine –oik ekini koyma temeline dayanmaktadır. Bu sisteme göre doymuş yağ asitleri –anoik ekini; çift bağ içeren doymamış yağ asitleri ise –enoik ekini almaktadır. Karbon atomları karboksil atomundan (No.1 karbon) başlayarak numaralandırılır. Karboksil karbonuna bitişik karbon atomu (No.2 karbon) α -karbon olarak da bilinir. Üçüncü ve dördüncü karbon atomları β ve γ karbonlar, terminal metil karbonu ise ω -karbon veya n-karbon olarak da adlandırılır. Çift bağların sayı ve konumlarını belirtmek için çeşitli sistemler kullanılır. Örneğin Δ^9 yağ asidinin 9. ve 10. karbon atomları arasında bir çift bağ bulunduğu; ω -9, ω -karbon atomundan saymaya başlandığında 9. Karbon üzerinde bir çift bağ olduğunu göstermektedir (130).

2.5.2. ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ

Çoklu doymamış yağ asitlerinden Linoleik asit (18:2;9,12) ve α -Linolenik asit (18:3;9,12,15) omega-6 ve omega-3 olarak isimlendirilen iki farklı seriyi oluşturmaktadır. Omega-3 yağ asitleri α -Linolenik asit (α -LNA) metabolik öncüsünden; omega-6 yağ asitleri ise Linoleik asitten (LA) türemektedir. α -LNA ve LA gibi çoklu doymamış yağ asitleri insan vücudunda sentez edilemediklerinden “esansiyel” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle bu esansiyel yağ asitleri diyetle dahil edilmelidirler (55, 242). Çoklu doymamış yağ asitleri omega-9 ve omega-7 serilerini de içermektedir. Omega-9 serisi Oleik asit (18:1); omega-7 serisi ise palmitoleik asitten (16:1) türemektedir. Fakat bu serilere ait yağ asitleri esansiyel değildir (52, 227) Şekil (2-18).



Şekil 2-18:İnsan metabolizmasına göre yağ asitlerinin sınıflandırılması (242)

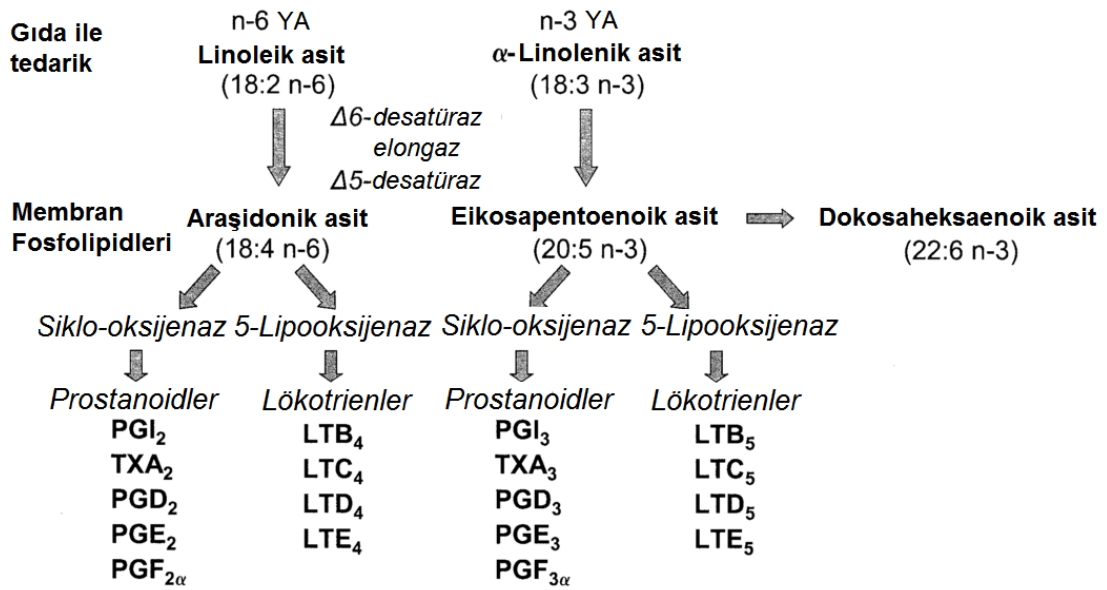
Esansiyel yağ asitlerinin başlıca biyolojik fonksiyonları şunlardır (131) :

- Hücre membranında bulunan fosfolipidlerin yapısında yer almak
- Membran akışkanlığın sürdürmek
- Prostaglandin, trombaksan, lökotrien ve lipoksinler gibi Eikosanoidlerin sentezinde yer almak

Hücre membran fosfolipidlerin temel bileşeni olan omega-3 ve omega-6 yağ asitleri başlıca Fosfolipaz A₂ enzimin etkisi ile membran yapısından salınmaktadır ve siklooksijenaz (COX) veya lipooksijenaz (LOX) enzimleri tarafından katalizlenen

tepkimelerle prostaglandin (PG), trombaksan (TX) ve lökotrienleri (LT) kapsayan eikosanoidlere metabolize edilmektedirler.

Bir omega-6 yağ asidi olan araşidonik asit 2.seri prostanoidleri (PGI_2 , TXA_2 , PGD_2 , PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$) ve 4.seri lökotrienleri (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 ve LTE_4) oluştururken; EPA omega-3 yağ asidi ise 3.seri prostanoidleri (PGI_3 , TXA_3 , PGD_3 , PGE_3 ve $PGF_{3\alpha}$) ve 5.seri lökotrienleri (LTB_5 , LTC_5 , LTD_5 ve LTE_5) meydana getirmektedir (131) Şekil (2-19).



Şekil 2-19: Çoklu doymamış yağ asitlerinden eikosanoidlerin sentezi (55)

PGI_2 , kan damarları tarafından üretilir ve trombosit agregasyonun güçlü inhibitörüdürler. Grönland Eskimolarında kalp hastalığı insidansında düşüklük, azalmış trombosit agregasyonu ve uzamış pıhtılaşma zamanı seri 3 prostaglandinleri (PG_3) ve trombaksan (TX_3) veren omega-3 yağ asitleri içeren balık yağlarının yüksek miktarda tüketilmesine bağlanmıştır. PG_3 ve TX_3 , fosfolipidlerden araşidonat salınmasını ve PG_2 ve TX_2 üretilmesini inhibe eder. PGI_3 , PGI_2 kadar güçlü trombosit antiagregatörü ise de TX_3 TX_2 'den daha zayıf bir agregatördür. Yani etkinlik arasında denge, kümelenme olmaması yönünde kaymıştır (180).

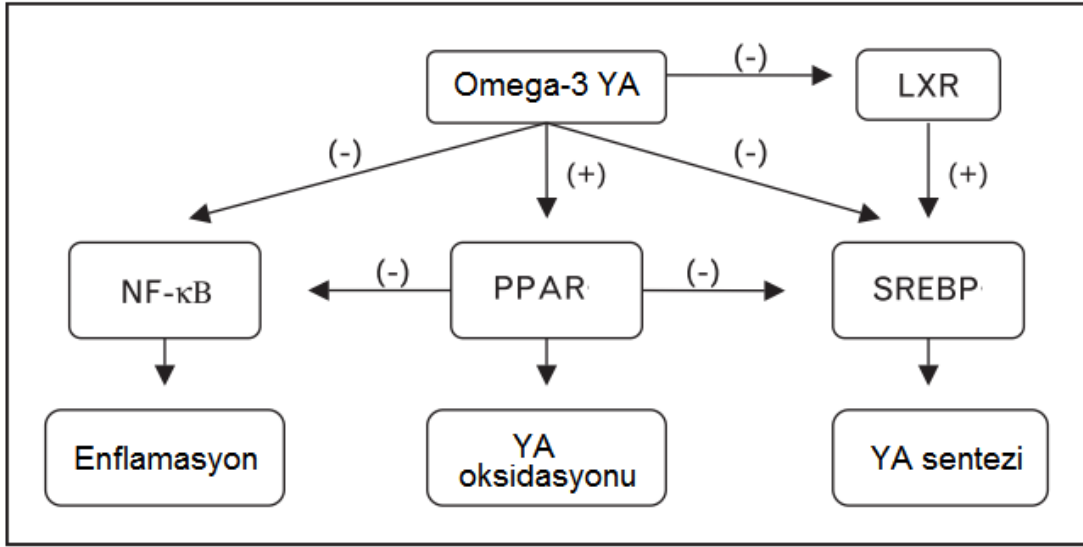
Eikosanoid üretimindeki bu değişiklikler vasodilatasyon, trombosit agregasyonunda inhibisyon ve enflamasyonun baskılanması ile sonuçlanmaktadır. DiyetSEL omega-3 yağ asitleri tarafından indüklenen vazoaktif cevaplarda vasküler nitrit

oksit (NO) sentezinin artması veya sitokinlerin, doku ve büyüme faktörleri ekspresyonunun azalması da önemli rol oynayabilmektedir (177).

Araşidonik asit ve EPA lökosit ve monositlerde lökotrienlerin sentezinde lipooksijenaz enzimin substratlarıdır. Araşidonik asitten türeyen LTB₄'ün güçlü kemotaktik ve lökosit aktive edici özellikleri bulunmaktadır. Sülf-peptid lökotrienlerin (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) ise vazokonstriktif özellikleri vardır ve vasküler permeabilityi artırmaktadırlar. 5-lipooksijenaz aracılığıyla EPA, 5-serisine ait lökotrienlerin (LTB₅, LTC₅, LTD₅ ve LTE₅) artışına neden olmaktadır. Bu serinin lökotrienleri 4-serisine göre zayıf pro-enflamatuvar ve vazokonstriktif etkileri vardır. Bu nedenle omega-3 yağ asitlerinin diyete dahil edilmesi bu mekanizma aracılığıyla enflamatuvar etkilerin azalmasına neden olmaktadır (59).

Bununla birlikte omega-3 yağ asitleri adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuvar moleküllerin gen ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu regülasyonu genellikle NF-kappa B aktivasyonunun azaltılması ile gerçekleşmektedir (54, 56, 58).

Omega-3 yağ asitleri lipid metabolizmasındaki yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu etkiyi PPAR (Peroxisome proliferator activated receptors), HNF (Hepatic nuclear factors), RXR (Retinoid X receptor), LXR (liver X receptor), SREBP-1c (Sterol regulatory element binding protein-1c) gibi faktörleri ile etkileşerek meydana getirmektedir. Normalde PPAR α yağ asidi oksidasyonunu indüklerken SREBP-1c yağ asidi sentezini uyarmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinden EPA, PPAR α transkripsiyon faktörüne bağımlı genlerin güçlü bir uyarandır. EPA ve DHA omega-3 yağ asitleri ise SREBP-1c transkripsiyon faktörünü ve dolayısıyla yağ asidi sentezini baskılamaktadır (65) Şekil (2-20).



Şekil 2-20: Omega-3 yağ asitleri tarafından düzenlenen nükleer transkripsiyon faktörleri (65)

2.5.3. ESANSİYEL YAĞ ASİDİ KAYNAKLARI

Omega-3 yağ asitleri birçok bitkisel yağ içerisinde genişçe yer almaktadır. α -Linolenik asit başta somon, alabalık, ringa ve ton balığı gibi yağlı balıklarda olmak üzere, balık yağı, kabuklu deniz ürünleri, buğday tohumu yağı, kanola yağı, kolza tohumu yağı, keten tohumu yağı, kabak çekirdeği yağı, ceviz ve insan sütünde bol miktarda bulunmaktadır. Gıda takviyesi olarak kullanılan balık yağları yaklaşık %30-50 omega-3 yağ asitleri içermektedir. Omega-6 yağ asitleri ise mısır, ayçiçeği, fıstık, pamuk çekirdeği ve soya fasulyesi gibi birçok sıvı bitkisel yağın içerisinde bulunmaktadır (113).

Esansiyel yağ asitleri yapılarında iki veya daha fazla karbonlar arası çift bağ içerdiklerinden dolayı karasızdılar ve yemeklerin işlenmesi esnasında yüksek ısıya maruz kalarak yağın hidrojenasyonu sonucu vücut için zararlı olan trans-yağ asitlerine dönüşmektedirler (55, 242).

Uluslararası Bilimsel Çevre	Tavsiyeler
İngiltere beslenme üzerine bilimsel danışma komitesi (2004)	Haftada en az 2 porsiyon balık (biri yağlı). Bu 450mg EPA ve DHA'ya denk gelmektedir.
Dünya Sağlık Organizasyonu (2003)	Haftada 2 veya daha fazla balık yemeği (400-1000 mg EPA + DHA)
Birleşik Devletler Ulusal Bilim Akademisi ve Tıp Enstitüsü (2002)	Günde 1,4 g α -Linolenik asit (~140mg EPA + DHA)
Amerikan Kalp Birliği (2002)	Kardiyovasküler hastalıklardan ikincil koruma için günde ~1g omega-3 yağ asitleri

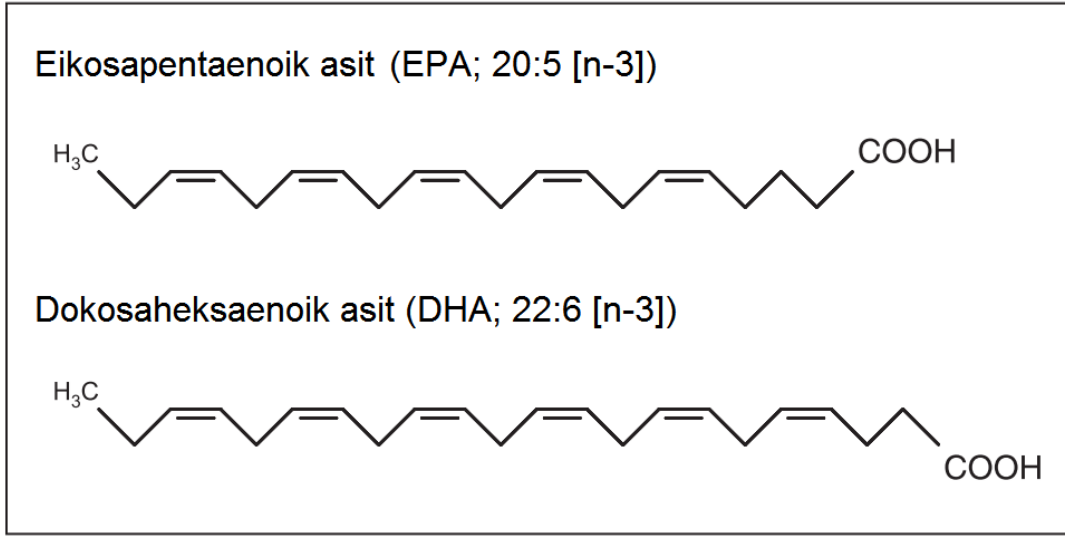
Tablo 2-4:Çeşitli uluslararası bilimsel çevreler tarafından günlük tüketilmesi tavsiye edilen omega-3 yağ asidi miktarları (73)

2.5.4. ESANSİYEL YAĞ ASİDİ EKSİKLİĞİ

Dengeli ve düzenli beslenen erişkinlerde esansiyel yağ asidi eksikliği bildirilmemiştir. Ancak uzun süreli intravenöz beslenenlerde ve düşük yağ içerikli diyet ile beslenen çocuklarda esansiyel yağ asitleri eksikliği gelişebilmektedir. Omega-3 yağ asitleri eksikliği gözlenen kişilerde öğrenmede azalma, görme bozukluğu, anormal elektoretinogram ve polidipsi gözlenmektedir. Omega-3 yağ asidi eksikliğinin biyokimyasal belirteçleri azalmış omega-3, artmış omega-6, omega-7 ve omega-9 yağ asitleri seviyeleridir. Omega-6 yağ asitleri eksikliği gözlenen kişilerde büyümede yavaşlama, deri lezyonları, yağlı karaciğer ve polidipsi gözlenmektedir. Omega-6 yağ asidi eksikliğinin biyokimyasal belirteçleri ise azalmış omega-6 ve artmış omega-9 seviyeleridir (55, 242).

2.5.5. OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNDEN EPA VE DHA

Diyette yer alan veya diyeteye ilave edilen Omega-3 yağ asitleri başlıca Eikosapentaenoik Asit (EPA) ve Dokosaheksaenoik Asittir (DHA) (168) Şekil (2-21). EPA ve DHA'nın uzaysal yapıları birbirinden farklıdır. Bu farklılık karbon omurgasının uzunluğu ve doymamışlık derecelerinden ileri gelir. EPA 20 karbonlu ve karbonlar arası 5 çift bağı olan (20:5 n-3) uzun zincirli bir doymamış yağ asididir. DHA'nın karbon zinciri ise daha uzundur ve 22 karbon atomundan ve karbonlar arası 6 çift bağdan (22:6 n-3) oluşmaktadır (34).



Şekil 2-21: Eikosapentaenoik ve Dokosaheksaenoik aside ait şekiller (133)

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri α -LNA (18:3) türemektedir. α -LNA EPA ve DHA'nın öncül molekülüdür. α -LA insan vücudunda sentez edilemediğinden bir esansiyel asit olarak tanımlanmaktadır ve bu nedenle tamamen diyetten elde edilmelidir. α -LNA haftalarca veya aylarca gıda ile alınması sonucu plazma lipidlerinde, eritrositlerde, lökositlerde, trombositlerde ve anne sütünde DHA atışı olmaksızın EPA oranında bir artış ile sonuçlanmaktadır (34).

Hatta yüksek α -LNA alınımında bazı havuzlarda DHA'nın oranında azalma bile olabilmektedir. Kararlı izotop çalışmaları α -LNA'nın DHA'ya dönüşümün meydana geldiğini göstermiştir. Fakat bu dönüşüm erkeklerde yavaş gerçekleşmektedir. Kadınlarda ise α -LNA'nın DHA'ya dönüşümü östrojen hormonun etkisinden dolayı daha fazla gerçekleşmektedir. Kadınlarda α -LNA'nın bu dönüşüm kapasitesi fetus ve yenidoğan DHA ihtiyacını karşılamak için önemli olabilmektedir (62, 35).

2.5.6. İNSAN SAĞLIĞINDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ÖNEMİ

Omega-3 yağ asitleri insan beslenmesinde önemli yeri olan esansiyel yağ asitleridir. Birçok çalışmada diyet ile alınan omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklarda, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, enflamatuar hastalıklarda, nörolojik veya nöropsikatrik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, osteoporoz, göz, diyabet gibi hastalıklarda ve gebelikte yararları gösterilmiştir (242).

Omega-3 yağ asitlerinin yararlı etkilerinin olası fizyolojik rolleri aşağıda yer almaktadır:

- 1- İyon kanallarının modülasyonu ile antiaritmik özellikler (57)
- 2- İnterlökin 1 β (İL1 β), tümör nekroz faktör α (TNF α) ve İnterlökin 6 (İL6) baskılayarak antiinflamatuvar özellikler (38)
- 3- Hücre membranında fosfolipid kompozisyonun farklılaşması sonucu hücre membran fonksiyonunun sürdürülmesi (169)
- 4- Hücre sinyalleşmesi (200)
- 5- Endotel fonksiyonu düzenlenmesi (149)
- 6- Total kolesterolde azalma, HDL-kolesterolde artış, aterojenik LDL-kolesterolde azalma, VLDL-kolesterolde azalma ve Lipoprotein (a) 'da azalma sonucu lipid profilinde düzelme (99, 149)
- 7- Trombosit aktivasyonunda azalma (215)
- 8- Trombosit aggregasyonunda azalma (60)
- 9- Vasküler gevşemenin ve tonüsü sağlanması (63)
- 10- Kan basıncında azalma. (99, 133)

2.5.7. DİYABETTE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ÖNEMİ

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar Alaska ve Grönland gibi kuzey kutbuna yakın bölgelerde yaşayan toplumlarda diyabet indidansının düşük olduğu göstermiştir. Bu toplumlarda Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansının düşük olması EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitlerinden zengin balık ve balık ürünlerini diyetlerinde yer vermelerine bağlanmıştır.

Diyabetli hastalar genel topluma göre kardiyovasküler hastalıklar açısından üç veya dört kat daha fazla risk taşımaktadırlar. Kontrollü klinik çalışmalar omega-3 yağ asitlerinin tüketiminin tip 2 diyabet hastalarında glukoz kontrolüne ve insülin aktivitesine ters etki yapmaksızın kardiyoprotektif etki göstermiştir. Kardiyovasküler mortalitede azalma, trigliserid seviyelerinde azalma, HDL-kolesterol seviyelerinde artış, endotel fonksiyonunda düzelme, trombosit aggregasyonunda azalma ve kan basıncı düşüş omega-3 yağ asitlerinin tüketiminin yararları arasında yer almaktadır (149).

Diyet Tip 2 Diabetes Mellitus'un önlenmesinde ve idare edilmesinde sağlıklı yaşam tarzı anahtar rol oynamaktadır. Diyabetin idare edilmesinde diyetel hedefler arasında şunlar yer almaktadır:

1-Kan glukoz seviyelerinin, lipid ve lipoprotein profilinin ve kan basıncının normal aralıklarda sürdürmek

2-Besin alınımı ve yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesini engellemek veya yavaşlatmak.

Sağlıklı yaşam tarzının oluşturulmasında kilo kaybı, artmış lif tüketimi, düşük yağ ve doymuş yağ içerikli diyet ve fonksiyonel gıdaların diyete dahil edilmesi hedefler arasında yer almaktadır. Piyasada fonksiyonel gıdalardan en çok bilineni balık yağlarıdır. Balık yağı üzerine olan araştırmalar omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden özellikle EPA ve DHA üzerine yoğunlaşmıştır (167).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet polikliniğinde Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) 2009 tanı kriterlerine göre tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanısı ile takip ve tedavi edilen, herhangi komplikasyonu bulunmayan, sadece oral antidiyabetik ilaç kullanan ve 38 yaş üzeri (38-70) olan 23'ü kadın ve 15'i erkek olmak üzere 38 hasta dahil edildi. Tip 1 DM, Tip 2 DM hastalığı olup ve insülin tedavisi alanlar, GDM, kronik karaciğer hastalığı, kronik renal yetmezliği, kanser, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı bulunanlar, ciddi sistemik enfeksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, herhangi bir endokrin hastalığı (Cushing sendromu, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi, akromegali v.s.) olanlar, genetik hastalığı (down sendromu, klinefelter sendromu, porfiriya v.s.) bulunanlar, klinik kardiyovasküler hastalığı (ilerleyen semptomatik iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve ciddi karotis darlığı) olanlar ve son 6 ay içinde akut kardiyovasküler olay geçirenler araştırmaya dahil edilmedi. Hastalara araştırma süresince özel bir diyet uygulanmadı. Araştırma süresince hastaların omega-3 yağ asitleri kullanım öncesi ve sonrasında kullandığı ilaçlar ve beslenme alışkanlığı sorgulandı. Kan basıncı, kilo, boy ve bel çevresi ölçülerek fiziksel muayeneleri yapıldı. Numuneleri toplama ve çalışma süresi toplam 8 ay (Nisan 2010-Aralık 2010) olarak planlandı. 38 tip 2 diyabetik hastada omega-3 yağ asitlerini kullanım öncesinde ve 2 ay süreli kullanım sonrasında alınan kan örneklerinde çalışıldı.

Bu çalışmanın omega-3 kullanım öncesi değerlerini, tip 2 diyabet hastaların omega-3 yağ asitlerini gıda takviyesi olarak almadan önceki zamanda (0. anda) toplanan kan analiz sonuçları oluşturdu. Omega-3 yağ asitleri tip 2 diyabet hastalarına gıda takviyesi olarak 2 ay süreyle 1,2 g/gün dozunda verildi (102, 226, 100).

Aynı hastalardan omega-3 yağ asitlerinin 2 ay kullanım sonrası tekrar fiziksel muayeneleri yapıldı ve kan örneği alındı ve balık yağı tüketimi sorgulandı. Hastaların 2 aylık periyoda balık tüketmedikleri veya 1 kez balık tükettikleri saptandı. Fiziksel muayene ve kan örneklerinden elde edilen değerler "Omega-3 kullanım sonrası" değerlerini oluşturdu. Kan örnekleri kuru veya EDTA'lı tüplere alınarak 30 dakika içinde 1000g'de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum veya plazma örnekleri CML, Pentozidin, RAGE ve NF-Kappa B analizleri yapılincaya kadar uygun mikrosantrifüj tüplerine etiketlenerek bölündü ve -20 °C' de depolandı.

Alınan örneklerde hastaların durumlarını takip etmek amacıyla açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA_{1c}, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, AST, ALT, alkalen fosfataz, GTT, tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, TSH, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve total kolesterol, mikroalbüminüri gibi rutin biyokimyasal parametreler aynı gün içinde Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında otamasyon sistemi ile tayin edildi.

Plazmada ; NF Kappa B ve Pentosidin düzeyleri

Serumda ; CML ve RAGE düzeyleri çalışıldı.

3.1. GEREÇLER

Enjektör

8ml' lik jelli kuru ve 2ml'lik EDTA' lı kan alma tüpleri

Sarı ve mavi mikropipet uçları

100 ve 1000 µl'lik mikropipetler (Pipetman Variable, Eppendorf)

Mikrosantrifüj tüpleri

ELİSA yıkayıcısı (Elx50 Auto Strip Washer Bio-Tek Instruments Inc.)

ELİSA okuyucusu (Elx800 Bio-Tek Instruments inc.)

Yazıcı (hp Laser Jet 1010)

Buzdolabı (Beko)

-20 °C derin dondurucu (Indesit)

Santrifüj (Janetzki T30)

Santrifüj (Universal 320R Hettich Zentrifugen)

Distile su Cihazı (GFL)

Etüv (Heraus)

3.2. KİMYASAL MADDELER

Karboksimetil lizin ELİSA kiti (Cusabio)

Pentosidin ELİSA kiti (Cusabio)

RAGE ELİSA kiti (Cusabio)

NF Kappa B ELİSA kiti (Cusabio)

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. KARBOKSİMETİL LİZİN ANALİZİ

Prensip:

Test, Karboksimetil lizin' in spesifik epitoplarına karşı monoklonal antikorları kullanır. Standartlar ve örnekler, kuyularda kaplı bulunan monoklonal antikorlar ve Biyotin bağlı antikorlar (ikinci antikor) ile reaksiyona girer. İnkübasyon sonrası ilave edilen HRP işaretli Avidin kuyucukta bağlı bulunan biyotin ile sandviç yapı oluşturur. Plaka yıkanarak bağlanmamış HRP işaretli Avidin ortamdan uzaklaştırılır. Bağlanmış HRP işaretli Avidin kromojenik reaksiyon ile ölçülür. Bu amaçla kromojenik substrat solüsyonu olan TMB ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. Stop solüsyonu ile reaksiyon durdurularak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapılır. Kolorimetrik ölçülen absorbans ile Karboksimetil lizin miktarı doğru orantılıdır. Standart eğrisi çizilir ve örneklerdeki Karboksimetil lizin konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplanır.

Çözeltiler :

Karboksimetil Lizin'e spesifik antikorlar ile kaplı 96 kuyudan oluşan plaka

Standartlar (62,5 – 4000 pg/ml)

Örnekleri sulandırma çözeltisi

Biyotin bağlı Antikor

Biyotin bağlı Antikor sulandırma çözeltisi

HRP işaretli Avidin

HRP işaretli Avidin sulandırma çözeltisi

Yıkama tamponu

Kromojen TMB (3,3',5,5'-Tetra Metil Benzidin)

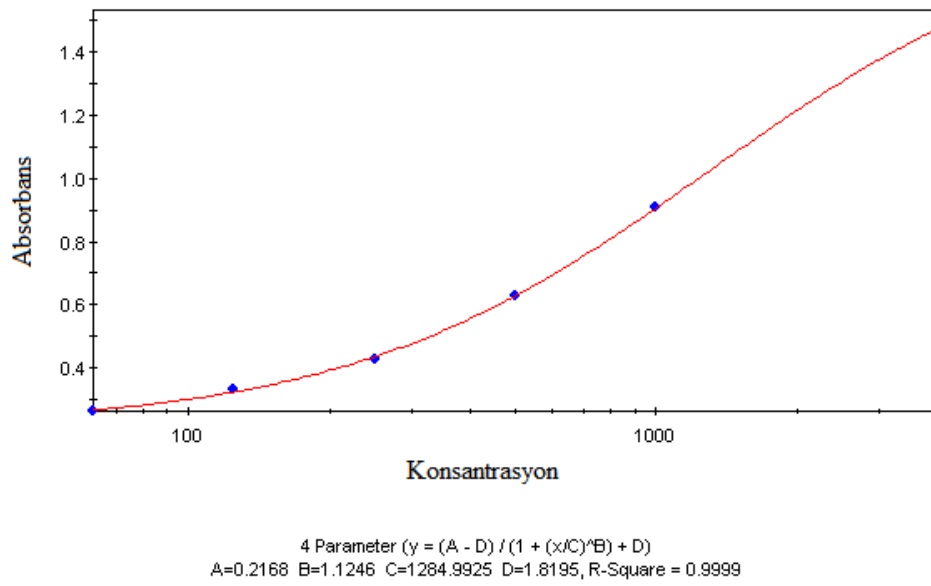
Stop solüsyonu (Sülfirik asit)

Uygulama :

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, Biotin bağlı antikor, HRP işaretli Avidin ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- Standart, kör ve örneklerden 100µl plakada belirlenmiş kuyulara pipetlendi.
- 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi.
- Her kuyuya, taze hazırlanmış Biotin bağlı antikor solüsyonundan 100µl pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi ve her kuyuya 3 kere 200µl yıkama tamponundan ilave edilip yıkanması takiben kuyu içeriği aspire edildi.
- 100µl taze hazırlanmış HRP işaretli Avidin solüsyonundan her kuyuya pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yukarıdaki gibi aynı yıkama işlemi yapıldı.
- Her kuyuya 90 µl TMB Substrat solüsyonundan pipetlendi.
- 37°C'de 30 dakika herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyuya 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 30 dakika içinde 450nm dalga boyunda mikroparka okuyucusu kullanılarak absorbanslar okundu.

Hesap :

Standart ve örneklerin absorbanlarından kör'ün absorbanı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu grafikteki x-eksenine, standartlara ait absorbanlar ise y-eksenine yerleştirilerek 4-parametrelı lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerdeki Karboksimetil lizin konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplandı.



Şekil 3-1: CML standart grafiği

3.3.2. PENTOZİDİN ANALİZİ

Prensip:

Test, Pentozidin'in spesifik epitoplarına karşı monoklonal antikorları kullanır. Standartlar ve örnekler, kuyularda kaplı bulunan monoklonal antikorlar ve Biyotin bağlı antikorlar (ikinci antikor) ile reaksiyona girer. İnkübasyon sonrası ilave edilen HRP işaretili Avidin kuyucukta bağlı bulunan biyotin ile sandviç yapı oluşturur. Plaka yıkanarak bağlanmamış HRP işaretili Avidin ortamdan uzaklaştırılır. Bağlanmış HRP işaretili Avidin kromojenik reaksiyon ile ölçülür. Bu amaçla kromojenik substrat solüsyonu olan TMB ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. Stop solüsyonu ile reaksiyon durdurularak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapılır. Kolorimetrik

ölçülen absorbans ile Pentozidin miktarı doğru orantılıdır. Standart eğrisi çizilir ve örneklerdeki Pentozidin konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplanır.

Çözeltiler :

Pentozidin'e spesifik antikorlar ile kaplı 96 kuyudan oluşan plaka

Standartlar (31,2 – 2000 pmol/ml)

Örnekleri sulandırma çözeltisi

Biyotin bağlı Antikor

Biyotin bağlı Antikor sulandırma çözeltisi

HRP işaretli Avidin

HRP işaretli Avidin sulandırma çözeltisi

Yıkama tamponu

Kromojen TMB (3,3',5,5'-Tetra Metil Benzidin)

Stop solüsyonu (Sülfirik asit)

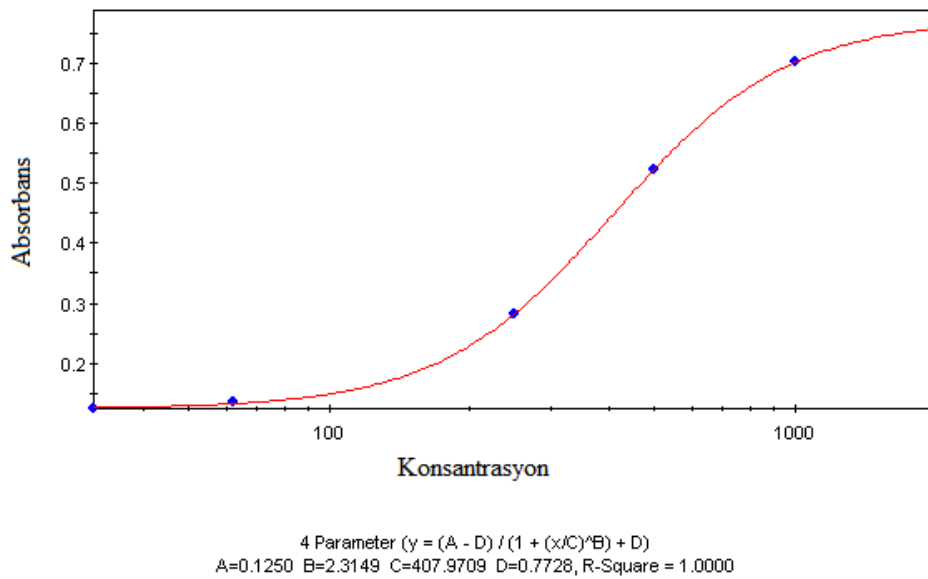
Uygulama :

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, Biyotin bağlı antikor, HRP işaretli Avidin ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- Standart, kör ve örneklerden 100µl plakada belirlenmiş kuyulara pipetlendi.
- 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi.
- Her kuyuya, taze hazırlanmış Biyotin bağlı antikor solüsyonundan 100µl pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi ve her kuyuya 3 kere 200µl yıkama tamponundan ilave edilip yıkanması takiben kuyu içeriği aspire edildi.

- 100µl taze hazırlanmış HRP işaretli Avidin solüsyonundan her kuyuya pipetlendi.
- 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yukarıdaki gibi aynı yıkama işlemi yapıldı.
- Her kuyuya 90 µl TMB Substrat solüsyonundan pipetlendi.
- 37°C’de 30 dakika herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyuya 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 30 dakika içinde 450nm dalga boyunda mikropilaka okuyucusu kullanılarak absorbanlar okundu.

Hesap :

Standart ve örneklerin absorbanlarından kör’ün absorbanı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu grafikteki x-eksenine, standartlara ait absorbanlar ise y-eksenine yerleştirilerek 4-parametrelili lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerdeki Pentozidin konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplandı.



Şekil 3-2: Pentozidin standart grafiği

3.3.3. sRAGE ANALİZİ

Prensip :

Test, sRAGE'nin spesifik epitoplarına karşı monoklonal antikorları kullanır. Standartlar ve örnekler, kuyularda kaplı bulunan monoklonal antikorlar ve Biotin bağlı antikorlar (ikinci antikor) ile reaksiyona girer. İnkübasyon sonrası ilave edilen HRP işaretli Avidin kuyucukta bağlı bulunan biyotin ile sandviç yapı oluşturur. Plaka yıkılarak bağlanmamış HRP işaretli Avidin ortamdan uzaklaştırılır. Bağlanmış HRP işaretli Avidin kromojenik reaksiyon ile ölçülür. Bu amaçla kromojenik substrat solüsyonu olan TMB ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. Stop solüsyonu ile reaksiyon durdurularak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapılır. Kolorimetrik ölçülen absorbans ile RAGE miktarı doğru orantılıdır. Standart eğrisi çizilir ve örneklerdeki RAGE konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplanır.

Çözeltiler :

sRAGE' ye spesifik antikorlar ile kaplı 96 kuyudan oluşan plaka

Standartlar (78,13 – 5000 pg/ml)

Örnekleri sulandırma çözeltisi

Biyotin bağlı Antikor

Biyotin bağlı Antikor sulandırma çözeltisi

HRP işaretli Avidin

HRP işaretli Avidin sulandırma çözeltisi

Yıkama tamponu

Kromojen TMB (3,3',5,5'-Tetra Metil Benzidin)

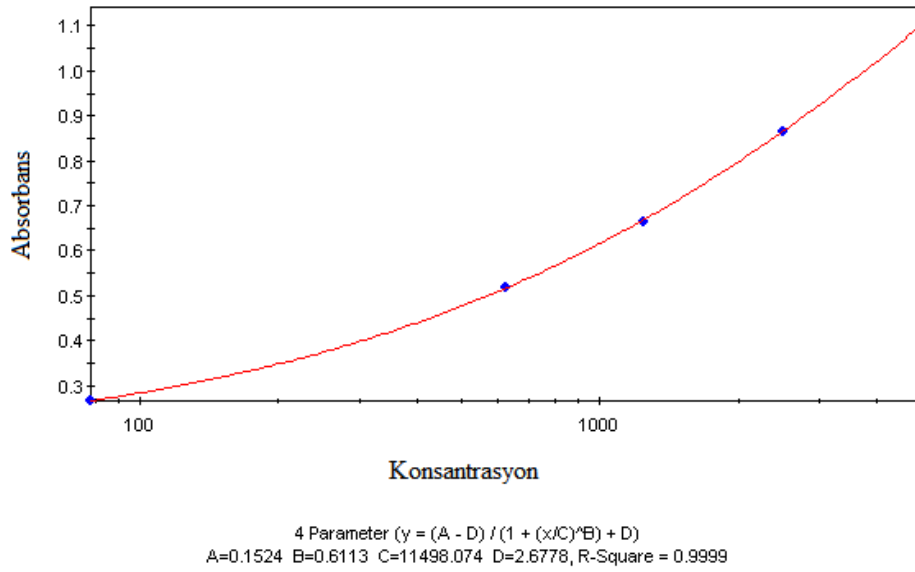
Stop solüsyonu (Sülfirik asit)

Uygulama :

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, Biotin bağlı antikor, HRP işaretli Avidin ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- Standart, kör ve örneklerden 100µl plakada belirlenmiş kuyulara pipetlendi.
- 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi.
- Her kuyuya, taze hazırlanmış Biotin bağlı antikor solüsyonundan 100µl pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi ve her kuyuya 3 kere 200µl yıkama tamponundan ilave edilip yıkanması takiben kuyu içeriği aspire edildi.
- 100µl taze hazırlanmış HRP işaretli Avidin solüsyonundan her kuyuya pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yukarıdaki gibi aynı yıkama işlemi yapıldı.
- Her kuyuya 90 µl TMB Substrat solüsyonundan pipetlendi.
- 37°C'de 30 dakika herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyuya 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 30 dakika içinde 450nm dalga boyunda mikroparka okuyucusu kullanılarak absorbanslar okundu.

Hesap :

Standart ve örneklerin absorbanslarından kör'ün absorbansı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu grafikteki x-eksenine, standartlara ait absorbanslar ise y-eksenine yerleştirilerek 4-parametrelili lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerdeki sRAGE konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplandı.



Şekil 3-3: sRAGE standart grafiği

3.3.4. NF KAPPA B ANALİZİ

Prensip:

Test, NF Kappa B' nin spesifik epitoplarına karşı monoklonal antikorları kullanır. Standartlar ve örnekler, kuyularda kaplı bulunan monoklonal antikorlar ve Biotin bağlı antikorlar (ikinci antikor) ile reaksiyona girer. İnkübasyon sonrası ilave edilen HRP işaretli Avidin kuyucukta bağlı bulunan biyotin ile sandviç yapı oluşturur. Plaka yıkanarak bağlanmamış HRP işaretli Avidin ortamdan uzaklaştırılır. Bağlanmış HRP işaretli Avidin kromojenik reaksiyon ile ölçülür. Bu amaçla kromojenik substrat solüsyonu olan TMB ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. Stop solüsyonu ile reaksiyon durdurularak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapılır. Kolorimetrik ölçülen absorbans ile NF Kappa B miktarı doğru orantılıdır. Standart eğrisi çizilir ve örneklerdeki NF Kappa B konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplanır.

Çözeltiler :

NF Kappa B' ye spesifik antikorlar ile kaplı 96 kuyudan oluşan plaka

Standartlar (312,5–20000 pg/ml)

Örnekleri sulandırma çözeltisi

Biyotin bağlı Antikor

Biyotin bağlı Antikor sulandırma çözeltisi

HRP işaretli Avidin

HRP işaretli Avidin sulandırma çözeltisi

Yıkama tamponu

Kromojen TMB (3,3',5,5'-Tetra Metil Benzidin)

Stop solüsyonu (Sülfirik asit)

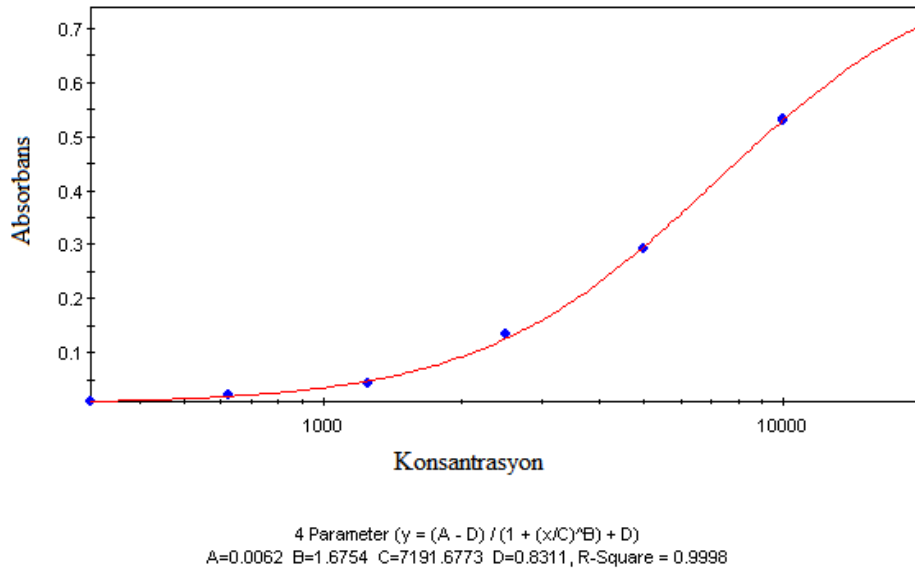
Uygulama :

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, Biyotin bağlı antikor, HRP işaretli Avidin ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- Standart, kör ve örneklerden 100µl plakada belirlenmiş kuyulara pipetlendi.
- 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi.
- Her kuyuya, taze hazırlanmış Biyotin bağlı antikor solüsyonundan 100µl pipetlendi.
- 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyudaki sıvı aspire edildi ve her kuyuya 3 kere 200µl yıkama tamponundan ilave edilip yıkanması takiben kuyu içeriği aspire edildi.
- 100µl taze hazırlanmış HRP işaretli Avidin solüsyonundan her kuyuya pipetlendi.

- 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yukarıdaki gibi aynı yıkama işlemi yapıldı.
- Her kuyuya 90 µl TMB Substrat solüsyonundan pipetlendi.
- 37°C’de 30 dakika herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyuya 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 30 dakika içinde 450nm dalga boyunda mikropłaka okuyucusu kullanılarak absorbanlar okundu.

Hesap :

Standart ve örneklerin absorbanlarından kör’ün absorbanı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu grafikteki x-eksenine, standartlara ait absorbanlar ise y-eksenine yerleştirilerek 4-parametrelı lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerdeki NF Kappa B konsantrasyonu eğriden yararlanılarak hesaplandı.



Şekil 3-4: NF Kappa B standart grafiği

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tip 2 diyabetli hastalardan omega-3 yağ asitlerini gıda takviyesi olarak kullanım öncesinde ve sonrasında elde edilen sonuçlar eşleştirilmiş t-Testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve parametreler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS programı ile bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Tip 2 diyabet hastalarının omega-3 kullanım öncesine ve omega-3 kullanım sonrasına ait değerlerinin demografik özellikleri Tablo 4-1 ve Tablo 4-2’ de bulunmaktadır.

Diyabet hastalarında ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri Tablo 4-3 (Omega-3 kullanım öncesinde ölçülen parametrelerin değerleri) ve Tablo 4-4’de (Omega-3 kullanım sonrasında ölçülen parametrelerin değerleri) gösterildi.

Hasta dosyalarından elde edilen biyokimyasal verilere Tablo 4-5 (Omega-3 kullanım öncesine ait biyokimyasal veriler) ve Tablo 4-6’da (Omega-3 kullanım sonrasına ait biyokimyasal veriler) yer verildi.

Ortalama \pm SD değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4-7’de (Omega-3 kullanım öncesinde ve omega-3 kullanım sonrasında Ortalama \pm SD değerleri ve eşleştirilmiş t-Testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları) gösterildi.

Yaş ortalaması (yıl), Tip 2 diyabetik hastalarında $54 \pm 7,57$ olarak saptandı.

Diyabet yaşı ortalaması (yıl), Tip 2 diyabetik hastalarında $6 \pm 5,63$ olarak saptandı.

Boy ortalaması (m), Tip 2 diyabetik hastalarında $1,62 \pm 0,09$ olarak saptandı.

Kilo ortalamaları (kg), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $75,63 \pm 13,95$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $74,67 \pm 13,36$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Vücut kütle indeksi ortalamaları (kg/m^2), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $28,69 \pm 4,79$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $28,35 \pm 4,77$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bel çevresi ortalamaları (cm), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $98,24 \pm 8,49$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $94,55 \pm 8,78$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sistolik basınç ortalamaları (mmHg), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $143,70 \pm 19,63$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $134,79 \pm 17,26$ olarak saptandı. Bu parametrenin “Omega-3 kullanım sonrası” değerleri “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p < 0,01$)

Diyastolik basınç ortalamaları (mmHg), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $83,86 \pm 11,20$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $78,55 \pm 10,43$ olarak saptandı. Bu parametrenin “Omega-3 kullanım sonrası” değerleri “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p < 0,01$)

Karboksimetil lizin ortalamaları (pg/mL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $501,53 \pm 280,62$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $439,84 \pm 221,22$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Pentozidin ortalamaları (pmol/mL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $175,18 \pm 92,95$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $133,77 \pm 78,97$ olarak saptandı. Bu parametrenin “Omega-3 kullanım sonrası” değerleri “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p < 0,05$)

RAGE ortalamaları (pg/mL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $594,29 \pm 370,56$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $647,28 \pm 428,92$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

NF-kappa B ortalamaları (pg/mL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $3077,80 \pm 1581,89$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $2909,58 \pm 1088,91$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Açlık plazma glukoz ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $127,32 \pm 25,83$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $116,17 \pm 19,26$ olarak saptandı. Bu parametrenin “Omega-3 kullanım sonrası” değerleri “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p < 0,01$)

Tokluk kan şekeri (2. saat) ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $159,14 \pm 50,74$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $147,28 \pm 40,30$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

HbA_{1c} ortalamaları (%), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $6,96 \pm 1,49$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $6,40 \pm 0,50$ olarak saptandı. Bu parametrenin “Omega-3 kullanım sonrası” değerleri “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p < 0,05$)

Trigliserid ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $156,71 \pm 90,99$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $160,16 \pm 98,92$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

HDL-Kolesterol ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $48,13 \pm 11,69$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $47,81 \pm 12,07$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

LDL-Kolesterol ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $124,80 \pm 41,29$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $117,87 \pm 34,85$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Total Kolesterol ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $202,81 \pm 50,23$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $192,76 \pm 46,85$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Aspartat Aminotransferaz (AST) ortalamaları (U/L), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $19,63 \pm 6,20$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $21,47 \pm 9,38$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Alanin Aminotransferaz (ALT) ortalamaları (U/L), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $23,84 \pm 12,24$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $25,74 \pm 14,72$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Alkali Fosfataz ortalamaları (U/L), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $74,56 \pm 32,42$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $69,53 \pm 21,69$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

γ -Glutamil Transferaz (GGT) ortalamaları (U/L), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $31,50 \pm 26,77$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $29,71 \pm 20,00$ olarak saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Üre ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $31,13 \pm 7,77$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $30,71 \pm 7,18$ saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Kreatinin ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $0,82 \pm 0,16$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $0,78 \pm 0,14$ saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Ürik asit ortalamaları (mg/dL), “Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde $5,21 \pm 3,65$; “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde $4,90 \pm 1,37$ saptandı. Değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4-1: Omega-3 kullanım öncesine ait demografik özellikler

Hasta (n=38)	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Diyabet Yaşı (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	VKİ (kg/m ²)	Bel Çevresi (cm)	Sistolik Basınc (mmHg)	Diyastolik Basınc (mmHg)
A.A.	E	42	1	87,0	1,76	28,09	101	136	88
A.E.	E	59	1	80,0	1,74	26,42	97	134	81
A.İ.	E	60	10	63,0	1,54	26,56	88	152	86
A.G.	K	55	7	94,0	1,63	35,38	94	152	86
A.A.	K	59	2	73,0	1,60	28,52	97	150	100
A.B.	K	53	4	69,0	1,56	28,35	101	135	84
A.K.	K	48	10	84,0	1,60	32,81	92	120	70
B.Y.	K	50	4	81,0	1,50	36,00	110	162	99
C.Y.	K	64	10	70,1	1,50	31,16	103	164	74
E.A.	K	52	5	130,0	1,72	43,94	122	179	99
E.E.	E	62	12	76,0	1,70	26,30	97	178	92
F.G.	K	39	2	76,5	1,50	34,00	102	160	100
F.K.	K	52	10	58,0	1,60	22,66	83	110	80
G.Ç.	K	53	6	64,0	1,67	22,95	93	169	112
H.K.	E	52	5	80,0	1,76	25,83	103	121	71
H.N.Ö.	K	55	5	61,5	1,60	24,02	95	140	90
H.N.U.	K	70	31	59,0	1,50	26,22	95	160	70
H.T.	K	50	10	54,0	1,55	22,48			
H.Y.	E	50	1	91,0	1,65	33,43	111	129	77
K.D.	E	53	10	81,4	1,70	28,17	107	146	85
K.A.	K	56	6	50,5	1,48	23,06	84	117	76
M.B.	E	43	1	67,5	1,67	24,20	88	140	96
M.T.	E	55	15	75,0	1,70	25,95	96	110	70
N.U.	K	56	2	85,5	1,50	38,00	116	120	75
N.E.	K	50	1	80,0	1,67	28,69	98	160	90
N.V.	K	64	1	68,0	1,58	27,24	93	130	72
R.K.	K	44	10	74,5	1,60	29,10	93	134	76
S.Ç.	E	50	3	80,0	1,66	29,03	103	124	69
S.V.	K	58	2	77,0	1,57	31,24	105	150	90
S.B.	E	53	5	84,0	1,81	25,64	98	138	80
S.A.	E	66	3	65,0	1,65	23,88	92	176	88
S.O.E.	E	50	3	75,0	1,69	26,26	93	142	75
S.N.	K	49	10	56,0	1,52	24,24	84	153	75
S.V.	E	61	10	78,0	1,76	25,18	100	183	100
S.B.	K	38	2	84,0	1,55	34,96	96	130	90
S.K.	K	70	5	75,0	1,59	29,67	105	150	90
Ş.Ç.	K	57	7	77,0	1,53	32,89	95	127	83
Z.A.	E	57	2	89,5	1,80	27,62	105	136	64
ORT		54	6	75,63	1,62	28,69	98,24	143,70	83,86
±SD		7,57	5,63	13,95	0,09	4,79	8,49	19,63	11,20

Tablo 4-2: Omega-3 kullanım sonrasına ait demografik özellikler

Hasta (n=38)	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Diyabet Yaşı (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	VKİ (kg/m ²)	Bel Çevresi (cm)	Sistolik Basınc (mmHg)	Diyastolik Basınc (mmHg)
A.A.	E	42	1	87,0	1,76	28,09	99	110	90
A.E.	E	59	1	80,0	1,74	26,42	94	136	71
A.İ.	E	60	10	62,0	1,54	26,14	85	121	74
A.G.	K	55	7	91,0	1,63	34,25	91	143	83
A.A.	K	59	2	71,0	1,60	27,73	94	155	96
A.B.	K	53	4	70,5	1,56	28,97	101	156	92
A.K.	K	48	10	83,0	1,60	32,42	92	112	68
B.Y.	K	50	4	83,0	1,50	36,89	106	150	95
C.Y.	K	64	10	69,0	1,50	30,67	98	127	75
E.A.	K	52	5	125,0	1,72	42,25	120	154	76
E.E.	E	62	12	74,5	1,70	25,78	92	171	79
F.G.	K	39	2	76,5	1,50	34,00	101	119	63
F.K.	K	52	10	56,0	1,60	21,88	77	122	79
G.Ç.	K	53	6	64,0	1,67	22,95	85	159	106
H.K.	E	52	5	79,0	1,76	25,50	94	120	80
H.N.Ö.	K	55	5	63,0	1,60	24,61	87	137	85
H.N.U.	K	70	31	60,0	1,50	26,67	98	175	58
H.T.	K	50	10	54,0	1,55	22,48	81	98	61
H.Y.	E	50	1	93,7	1,65	34,42	110	122	78
K.D.	E	53	10	77,0	1,70	26,64	101	120	74
K.A.	K	56	6	51,0	1,48	23,28	80	110	70
M.B.	E	43	1	65,5	1,67	23,49	90	129	85
M.T.	E	55	15	72,0	1,70	24,91	96	126	67
N.U.	K	56	2	85,5	1,50	38,00	114	136	90
N.E.	K	50	1	79,0	1,67	28,33	95	133	87
N.V.	K	64	1	67,0	1,58	26,84	90	139	74
R.K.	K	44	10	73,0	1,60	28,52	88	122	70
S.Ç.	E	50	3	76,5	1,66	27,76	97	122	77
S.V.	K	58	2	76,0	1,57	30,83	101	135	80
S.B.	E	53	5	80,0	1,81	24,42	96	141	81
S.A.	E	66	3	67,0	1,65	24,61	91	153	77
S.O.E.	E	50	3	73,0	1,69	25,56	93	143	94
S.N.	K	49	10	55,0	1,52	23,81	85	151	80
S.V.	E	61	10	73,7	1,76	23,79	97	149	82
S.B.	K	38	2	81,0	1,55	33,71	90	121	70
S.K.	K	70	5	74,0	1,59	29,27	94	129	74
Ş.Ç.	K	57	7	79,0	1,53	33,75	90	140	80
Z.A.	E	57	2	90,0	1,80	27,78	100	136	64
ORT		54	6	74,67	1,62	28,35	94,55	134,79	78,55
±SD		7,57	5,63	13,36	0,09	4,77	8,78	17,26	10,43

Tablo 4-3: Omega-3 kullanım öncesinde ölçülen parametrelerin değerleri

Hasta (n=38)	CML (pg/mL)	Pentozidin (pmol/mL)	RAGE (pg/mL)	NF Kappa B (pg/mL)
A.A.	942,75	169,50	1018,62	2597,76
A.E.	176,45	92,03	214,60	4222,58
A.İ.	290,21	212,28	476,56	4461,81
A.G.	1136,71		736,09	5832,07
A.A.	776,38	89,95	207,17	2799,02
A.B.	563,19	119,98	473,74	3813,03
A.K.	219,03		253,71	3640,19
B.Y.	285,38	288,90	1136,28	5832,07
C.Y.	510,20	170,61	220,27	3726,45
E.A.	789,51	175,29	718,21	3254,78
E.E.	328,31	154,62	253,71	2095,70
F.G.	371,55	146,07	408,79	1269,07
F.K.	720,01	171,70	736,09	3397,14
G.Ç.	470,29	174,96	736,09	2437,91
H.K.	1136,71	222,69	485,07	3055,69
H.N.Ö.	381,96	99,85	454,27	5832,07
H.N.U.	1136,71	146,07	1014,25	1553,19
H.T.	399,08	440,98	268,17	1324,51
H.Y.	362,52	153,42	227,93	7324,79
K.D.	391,15	175,29	736,09	4341,65
K.A.	334,57	125,92	192,68	1212,39
M.B.	176,45	291,60	736,09	4613,69
M.T.	213,28	358,69		3183,68
N.U.	239,18		1364,73	3055,69
N.E.	793,29		1506,05	1449,73
N.V.	497,49	269,14	233,76	1193,19
R.K.	329,56	171,70	502,33	2364,57
S.Ç.	242,68	31,20	360,96	1012,24
S.V.	176,45	175,29	590,47	4252,25
S.B.	243,85	76,03	346,50	1342,74
S.A.	502,78	134,34	1222,50	3084,14
S.O.E.	871,66	144,81	1257,12	2452,52
S.N.	705,91	31,20	192,68	2126,02
S.V.	602,34	402,66	736,09	1703,05
S.B.	581,81	125,92	736,09	2216,26
S.K.	446,51	170,61	401,03	1134,60
Ş.Ç.	493,15	122,99	239,66	2290,71
Z.A.	219,03	119,98		5457,60
ORT	501,53	175,18	594,29	3077,80
±SD	280,62	92,95	370,56	1581,89

Tablo 4-4: Omega-3 kullanım sonrasında ölçülen parametrelerin değerleri

Hasta (n=38)	CML (pg/mL)	Pentozidin (pmol/mL)	RAGE (pg/mL)	NF Kappa B (pg/mL)
A.A.	246,19	31,20	672,90	1306,16
A.E.	483,09	178,17	229,86	3640,19
A.İ.	177,57	31,20	1407,24	685,54
A.G.	228,74		543,90	2597,76
A.A.	293,85	31,20	448,78	2612,21
A.B.	761,56	179,23	227,93	3726,45
A.K.	194,40		505,24	3582,84
B.Y.	761,56	186,54	672,90	3914,51
C.Y.	224,12	222,83	218,37	3439,92
E.A.	837,69	141,07	496,54	3468,46
E.E.	470,29	28,95	1049,51	3943,60
F.G.	252,05	29,45	645,86	3141,02
F.K.	481,57	142,26	1023,00	3368,65
G.Ç.	535,84	29,70	645,86	1926,39
H.K.	315,89	228,28	1023,00	4598,41
H.N.Ö.	286,59	31,20	1506,05	3155,24
H.N.U.	349,73	197,67	229,86	4845,41
H.T.	467,47	34,17	307,18	2201,29
H.Y.	574,01	166,17	1023,00	3914,51
K.D.	385,89	141,07	233,76	3755,27
K.A.	517,97	217,04	285,17	711,70
M.B.	877,76	291,60	1277,18	3914,51
M.T.	194,40	228,28	231,81	4311,78
N.U.	784,71		1472,62	3155,24
N.E.	285,38		1023,00	2261,00
N.V.	639,64	160,48	307,18	574,00
R.K.	268,61	142,26	307,18	2554,35
S.Ç.	241,51	185,51	307,18	3397,14
S.V.	176,45	141,07	645,86	2481,69
S.B.	496,05	131,59	205,33	1287,68
S.A.	383,27	31,20	307,18	2884,76
S.O.E.	481,57	27,96	1023,00	2408,83
S.N.	194,40	222,83	645,86	2984,53
S.V.	761,56	186,54	427,21	1735,61
S.B.	761,56	167,28	1668,73	1816,00
S.K.	784,71	171,70	502,33	4222,58
Ş.Ç.	359,95	181,34	201,67	2684,26
Z.A.	176,45	31,20		3354,40
ORT	439,84	133,77	647,28	2909,58
±SD	221,22	78,97	428,92	1088,91

Tablo 4-5: Omega-3 kullanım öncesine ait biyokimyasal veriler

Hasta (n=38)	Glukoz (mg/dL)	TKŞ (2. saat) (mg/dL)	HbA1c (%)	Trigliserid (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
A.A.	135	174	6,8	260		127	
A.E.	94	216	5,9	144	48	87	158
A.İ.	127	170	6,4	165	53	202	291
A.G.	122	213	7,0	210	36	115	193
A.A.	98	72	6,0	73	42	102	167
A.B.	106	140	6,2	191	45	107	182
A.K.	133	165	6,7	61	63	110	189
B.Y.	213	261	7,4	173	52	210	289
C.Y.	118		6,7	165	55	96	208
E.A.	125	214	7,1	152	43	118	184
E.E.	180	138	7,0	231	42	158	181
F.G.	98	109	6,0	204	35	103	170
F.K.	146	257	6,7	117	71	120	221
G.Ç.	154	252	6,2	11,9	41	115	180
H.K.	91	108	7,3	127	49	159	236
H.N.Ö.	95	160	5,7	284	47	135	233
H.N.U.	111	128	5,7	101	55	68	144
H.T.	101	99	6,0	66	73	136	231
H.Y.	93	81	12,2	553		150	276
K.D.	142	189	7,4	253	24	96	152
K.A.	111	108	6,1	80	73	73	250
M.B.	152	191	6,9	238	38	186	238
M.T.	135	134	6,4	80	38	86	136
N.U.	132	144	6,0	85	42	53	111
N.E.	122	135	6,3	129	53,8	93,4	173
N.V.	122	110	6,4	78	66	144	239
R.K.	134	108	7,7	76	48	105	169
S.Ç.	104	208	6,3	101	57	200	297
S.V.	152	148	7,0	189	58	136	228
S.B.	105	215	7,4	85	54	167	239
S.A.	103	161	6,1	134	42	91	154
S.O.E.	125	104	13,2	185	40	169	254
S.N.	136	232	7,0	142	39	52	116
S.V.	159	124	6,3	195	36	124	177
S.B.	144	130	7,6	173	47	178	258
S.K.	143	190	7,8	153	48	90	165
Ş.Ç.	130	117	6,2	146	52	181	264
Z.A.	147	183	7,4	144	27	100	151
ORT	127,32	159,14	6,96	156,71	48,13	124,80	202,81
±SD	25,83	50,74	1,49	90,99	11,69	41,29	50,23

Tablo (4-5)'in devamı

Hasta (n=38)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alkali Fosfataz (U/L)	GGT (U/L)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Ürik asit (mg/dL)
A.A.	20	31	68	26	28	0,93	4,7
A.E.	23	36	37	109	32	0,99	5,9
A.İ.	10	12	86	22	35	0,84	3,0
A.G.	23	21	101	14	31	0,74	3,7
A.A.	16	14	47	22	41	0,64	3,9
A.B.	19	26	88	34	21	0,62	5,0
A.K.	19	24	52	13	36	0,91	5,1
B.Y.	29	53	83	44	30	0,70	4,6
C.Y.	30	37	100	136	21	0,50	6,8
E.A.	16	19	94	24	37	0,96	6,8
E.E.	24	29	62	31	44	0,97	4,4
F.G.	21	20	61	16	35	0,67	5,5
F.K.	14	18	48	11	22	0,61	3,2
G.Ç.	19	23	75	12	23	0,67	4,2
H.K.	11	9	56	16	20	0,73	5,1
H.N.Ö.	32	38	64	27	21	0,65	6,7
H.N.U.	30	30		30	29	1,02	2,5
H.T.	18	15	54	17	24	0,75	3,0
H.Y.	15	16	62	82	41	1,10	5,4
K.D.	17	28	94	18	32	0,98	25,9
K.A.	17	17	83	21	28	0,76	5,0
M.B.	37	74	101	56	29	0,97	4,8
M.T.	14	17	55	17	32	0,90	4,2
N.U.	17	23	46	18	26	0,61	3,5
N.E.	25	19	225	17	22	0,84	5,8
N.V.	12	18	69	31	42	0,78	4,4
R.K.	14	12	67	15	27	0,67	3,2
S.Ç.	28	37		68	36	0,79	5,1
S.V.	17	19	120	30	36	0,73	3,4
S.B.	19	19	65	21	40	0,93	4,0
S.A.	13	10	80	23	52	1,10	6,7
S.O.E.	16	26	60	29	40	1,25	6,0
S.N.	16	21	31	21	27	0,71	2,2
S.V.	24	19	66	31	38	0,90	4,9
S.B.	21	21	77	18	20	0,76	5,0
S.K.	16	18	77	16	28	0,68	3,3
Ş.Ç.	18	19	54	13	32	0,81	5,1
Z.A.	16	18	76	48	25	0,84	5,9
ORT	19,63	23,84	74,56	31,50	31,13	0,82	5,21
±SD	6,20	12,24	32,42	26,77	7,77	0,16	3,65

Tablo 4-6: Omega-3 kullanım sonrasına ait biyokimyasal veriler

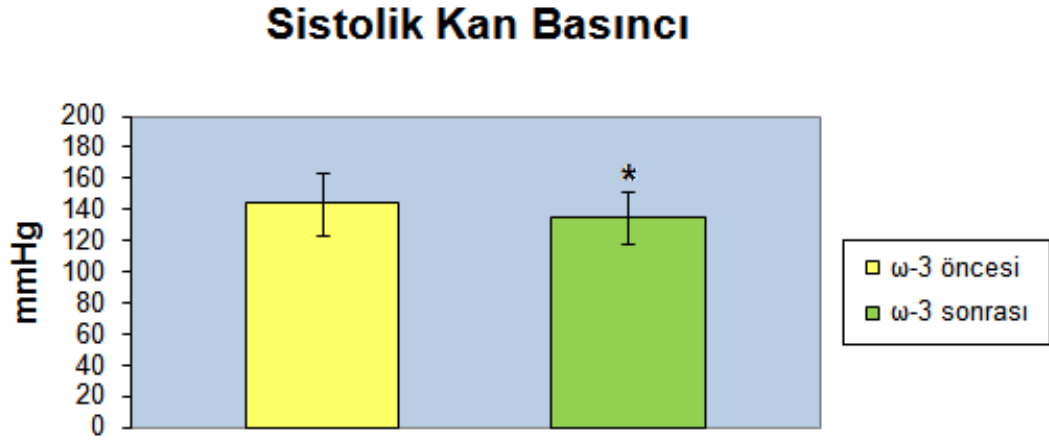
Hasta (n=38)	Glukoz (mg/dL)	TKŞ (2. saat) (mg/dL)	HbA1c (%)	Trigliserid (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
A.A.	104	130	6,2	190	41	135	209
A.E.	84	189	5,9	151	49	103	176
A.İ.	112	155	6,1	289	53	236	346
A.G.	104	207	6,5	101	32	87	157
A.A.	99	109	5,9	68	46	109	190
A.B.	95	132	6,3	177	52	127	187
A.K.	127	111	6,6	61	63	141	219
B.Y.		167	7,6	144	72	127	222
C.Y.	129		6,4	180	47	132	205
E.A.	121	103	6,5	157	37	123	184
E.E.	151	115	6,2	108	43	86	147
F.G.	104	128	5,6	204	31	100	161
F.K.	108	243	6,7	130	62	102	223
G.Ç.	143	153	6,1	97	47	102	165
H.K.	131	205	7,3	81	51	181	252
H.N.Ö.	96	123	5,8	419	46	126	246
H.N.U.	121	108	5,8	100	46	63	131
H.T.	85	98	5,7	53	65	117	193
H.Y.	106	80	6,2	565	37	136	250
K.D.	159	239	7,5	197	20	83	142
K.A.	141	107	6,2	77	67	177	261
M.B.	120	137	6,9	124	39	100	156
M.T.	126	154	6,0	64	39	75	124
N.U.	106	115	6,0	126	45	87	161
N.E.	86	136	6,2	111	63	111	208
N.V.	116	122	6,4	220	64	142	231
R.K.	120	145	7,1	70	46	93	154
S.Ç.	107	187	6,3	210	66	121	210
S.V.	138	171	6,9	185	62	129	221
S.B.			7,2			82	156
S.A.	112	140	5,9	83	42	73	130
S.O.E.	111	119	6,4	179	40	125	191
S.N.	125	159	6,8	166	44	78	143
S.V.	158	120	6,0	143	33	116	158
S.B.	102	126	6,2	222	41	173	257
S.K.	95	203	6,5	146	56	161	230
Ş.Ç.	117	163	6,2	131	50	103	171
Z.A.	123	203	7,0	197	32	117	174
ORT	116,17	147,28	6,40	160,16	47,81	117,87	192,76
±SD	19,26	40,30	0,50	98,92	12,07	34,85	46,85

Tablo (4-6)'nin devamı

Hasta (n=38)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alkali Fosfataz (U/L)	GGT (U/L)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Ürik asit (mg/dL)
A.A.	27	55	72	72	27	0,77	4,2
A.E.	28	38	32	44	41	0,88	8,4
A.İ.	12	12	70	21	38	0,70	3,9
A.G.	18	22	104	14	22	0,66	4,7
A.A.	13	16	59	35	36	0,69	3,7
A.B.	21	35	99	52	20	0,65	5,3
A.K.	15	14	51	11	30	0,86	4,4
B.Y.	27	43	84	34	36	0,68	3,3
C.Y.	22	29	99	73	22	0,57	5,5
E.A.	17	22	88	25	25	1,03	8,6
E.E.	34	33	56	21	34	0,94	4,1
F.G.	22	28	54	13	21	0,68	5,3
F.K.	16	18	54	12	29	0,65	3,6
G.Ç.	33	43	59	12	25	0,61	4,1
H.K.	9	10	53	16	29	0,77	5,0
H.N.Ö.	28	32	66	33	22	0,64	6,4
H.N.U.	43	42	106	30	37	1,01	3,7
H.T.	17	11	47	16	34	0,55	3,3
H.Y.	14	17	57	69	37	0,90	5,0
K.D.	15	23	80	21	26	1,01	5,7
K.A.	26	24	75	25	39	0,79	5,4
M.B.	57	83	100	70	37	0,94	5,5
M.T.	19	10	48	19	40	0,90	5,1
N.U.	23	34	42	19	23	0,65	3,8
N.E.	16	20	84	18	28	0,66	5,0
N.V.	17	18	72	31	37	0,65	4,3
R.K.	21	17	62	10	29	0,60	3,1
S.Ç.	36	47	83	86	36	0,80	5,5
S.V.	16	15	132	28	36	0,80	3,5
S.B.	21	25	61	21	33	1,01	4,4
S.A.	14	16	70	19	40	1,07	7,8
S.O.E.	12	16	49	20	34	0,77	4,9
S.N.	18	21	29	16	23	0,70	2,9
S.V.	20	17	59	26	23	0,84	5,7
S.B.	17	14	66	17	19	0,72	5,8
S.K.	16	17	79	16	21	0,70	3,3
Ş.Ç.	18	22	70	20	32	0,81	5,3
Z.A.	18	19	71	44	46	0,89	6,6
ORT	21,47	25,74	69,53	29,71	30,71	0,78	4,90
±SD	9,38	14,72	21,69	20,00	7,18	0,14	1,37

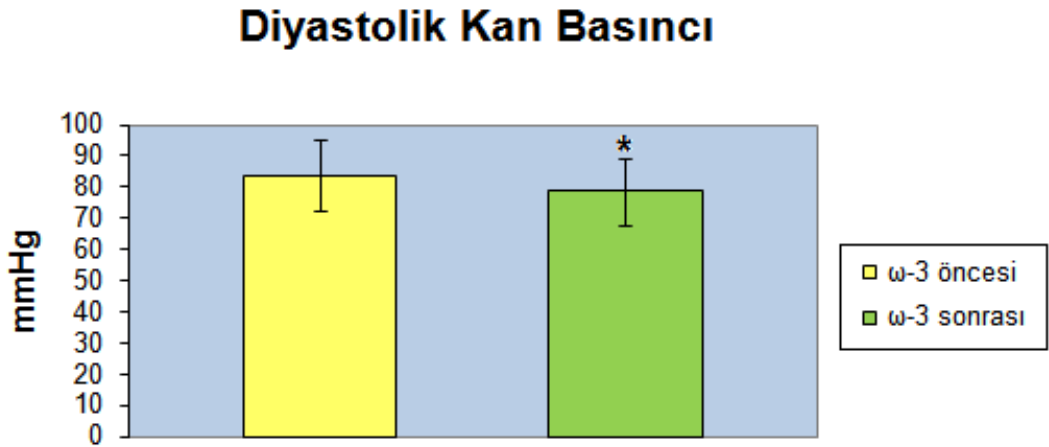
Tablo 4-7: Omega-3 kullanım öncesinde ve omega-3 kullanım sonrasında Ortalama \pm SD değerleri ve eşleştirilmiş t-Testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	Tip 2 Diabetes Mellitus (n=38)		paired t-Test
	Omega-3 kullanım öncesi ORT \pm SD	Omega-3 kullanım sonrası ORT \pm SD	
Yaş	54 \pm 7,57		
Diyabet yaşı	6 \pm 5,63		
Boy (m)	1,62 \pm 0,09		
Kilo (kg)	75,63 \pm 13,95	74,67 \pm 13,36	n.s.
VKİ (kg/m²)	28,69 \pm 4,79	28,35 \pm 4,77	n.s.
Bel Çevresi (cm)	98,24 \pm 8,49	94,55 \pm 8,78	n.s.
Sistolik Basınç (mmHg)	143,70 \pm 19,63	134,79 \pm 17,26	p < 0.01
Diyastolik Basınç (mmHg)	83,86 \pm 11,20	78,55 \pm 10,43	P < 0,01
CML (pg/mL)	501,53 \pm 280,62	439,84 \pm 221,22	n.s.
Pentozidin (pmol/mL)	175,18 \pm 92,95	133,77 \pm 78,97	p < 0,05
RAGE (pg/mL)	594,29 \pm 370,56	647,28 \pm 428,92	n.s.
NF Kappa B (pg/mL)	3077,80 \pm 1581,89	2909,58 \pm 1088,91	n.s.
AKŞ (mg/dL)	127,32 \pm 25,83	116,17 \pm 19,26	p < 0,01
TKŞ (2. saat) (mg/dL)	159,14 \pm 50,74	147,28 \pm 40,30	n.s.
Hb A 1c (%)	6,96 \pm 1,49	6,40 \pm 0,50	p < 0,05
Trigliserid (mg/dL)	156,71 \pm 90,99	160,16 \pm 98,92	n.s.
HDL-Kolesterol (mg/dL)	48,13 \pm 11,69	47,81 \pm 12,07	n.s.
LDL-Kolesterol (mg/dL)	124,80 \pm 41,29	117,87 \pm 34,85	n.s.
Total Kolesterol (mg/dL)	202,81 \pm 50,23	192,76 \pm 46,85	n.s.
AST (U/L)	19,63 \pm 6,20	21,47 \pm 9,38	n.s.
ALT (U/L)	23,84 \pm 12,24	25,74 \pm 14,72	n.s.
Alkali Fosfataz (U/L)	74,56 \pm 32,42	69,53 \pm 21,69	n.s.
GGT (U/L)	31,50 \pm 26,77	29,71 \pm 20,00	n.s.
Üre (mg/dL)	31,13 \pm 7,77	30,71 \pm 7,18	n.s.
Kreatinin (mg/dL)	0,82 \pm 0,16	0,78 \pm 0,14	n.s.
Ürik asit (mg/dL)	5,21 \pm 3,65	4,90 \pm 1,37	n.s.



*p<0,01

Şekil 4-1 Sistolik kan basıncı (mmHg) düzeyi histogramı



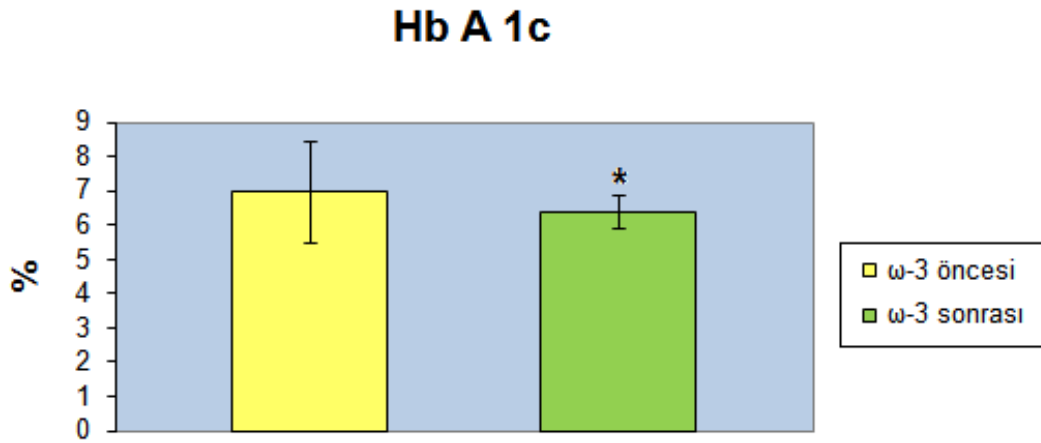
*p<0,01

Şekil 4-2: Diyastolik kan basıncı (mmHg) düzeyi histogramı



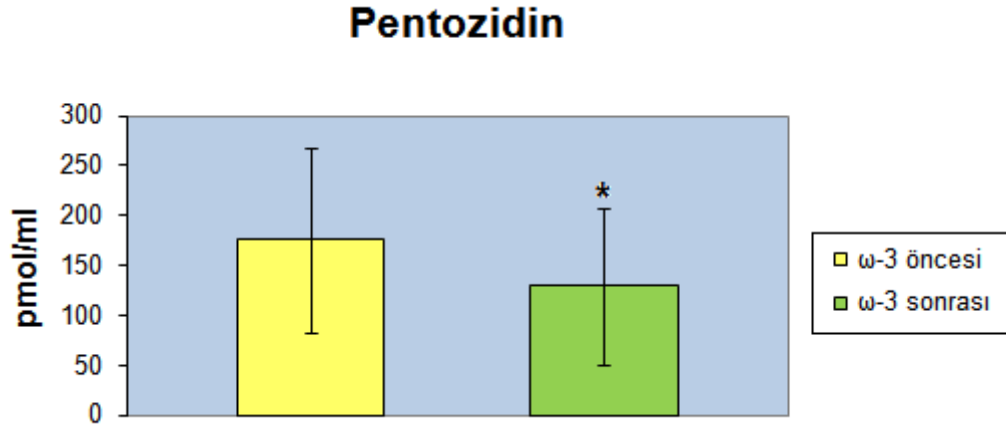
*p<0,01

Şekil 4-3: Açlık kan glukoz (mg/dL) düzeyi histogramı



*p<0,05

Şekil 4-4: Hb A_{1c} (%) düzeyi histogramı



*p<0,05

Şekil 4-5: Pentozidin (pmol/mL) düzeyi histogramı

4.1. KORELAYON BULGULARI

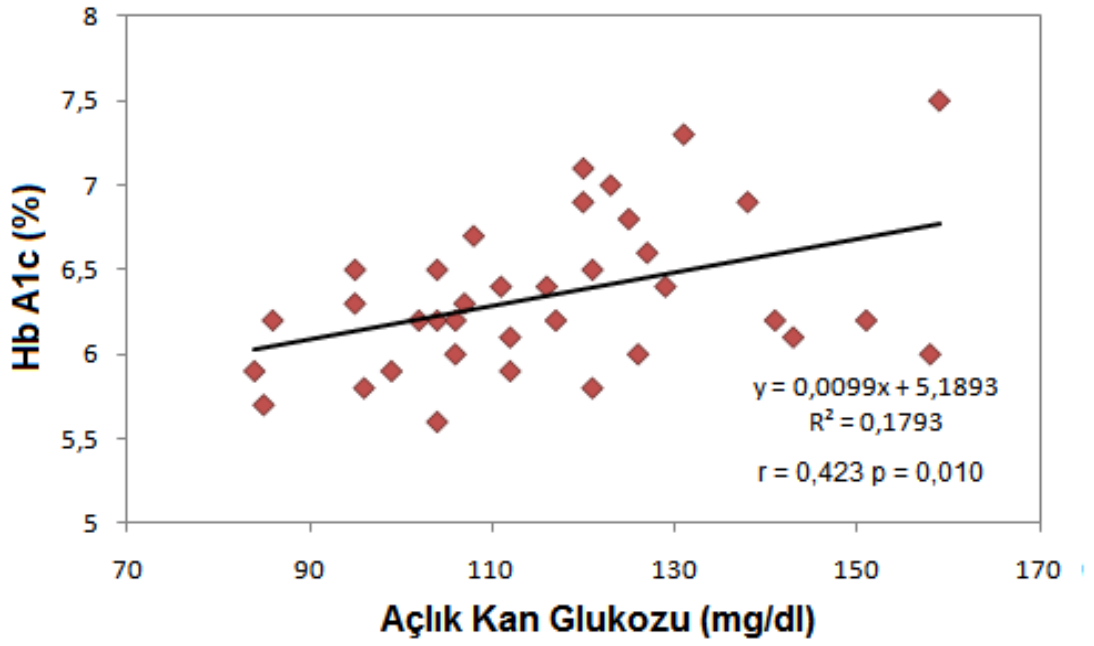
Diyabetli hastalarda elde edilen veriler arasında saptanan Pearson korelasyon katsayıları ve anlamlılık dereceleri aşağıdaki gibi bulundu.

“Omega-3 kullanım öncesi” değerlerinde,

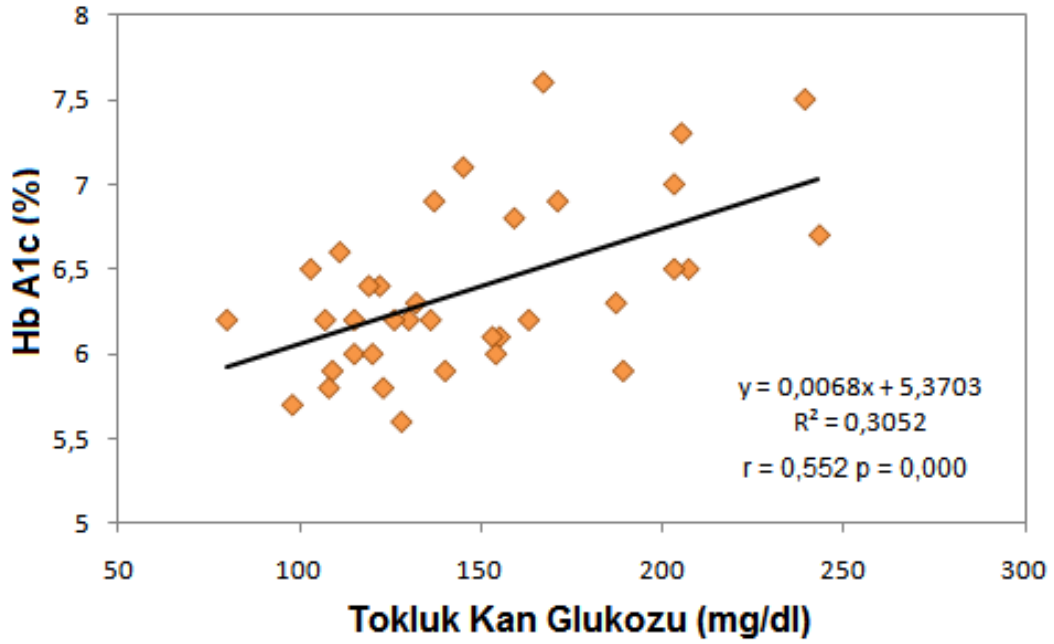
- NF Kappa B ile trigliserid arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,594$ ($p=0,000$)
- Açlık kan glukozu ile tokluk kan glukozu arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,417$ ($p=0,010$)
- Hb A1c ile trigliserid arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,521$ ($p=0,001$)
- Trigliserid ile HDL-Kolesterol arasında negatif korelasyon bulundu. $r=-0,456$ ($p=0,005$)
- HDL-Kolesterol ile kilo arasında negatif korelasyon bulundu. $r=-0,387$ ($p=0,020$)
- HDL-Kolesterol ile sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon bulundu. $r=-0,371$ ($p=0,028$)
- LDL-Kolesterol ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,861$ ($p=0,000$)
- VKİ ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,713$ ($p=0,000$)
- VKİ ile kilo arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,784$ ($p=0,000$)
- Bel çevresi ile kilo arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,754$ ($p=0,000$)
- Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,626$ ($p=0,000$)

“Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinde,

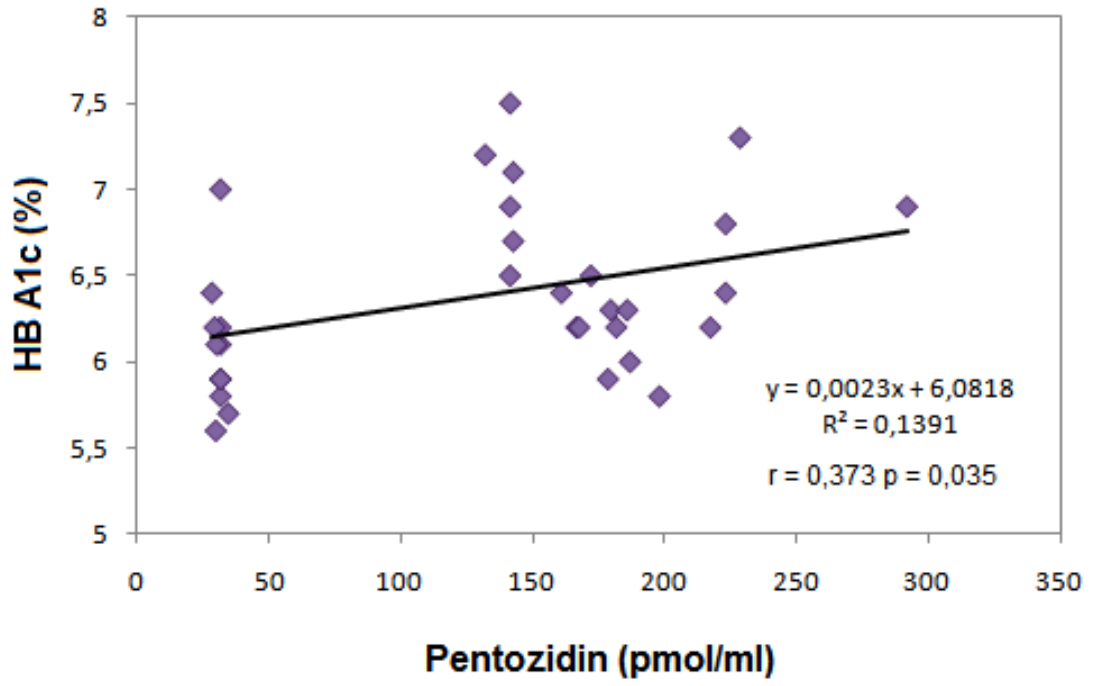
- Pentozidin ile Hb A1c arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,373$ ($p=0,035$)
- NF Kappa B ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,364$ ($p=0,025$)
- Açlık kan glukoz ile Hb A1c arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,423$ ($p=0,010$)
- Tokluk kan glukozu ile Hb A1c arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,552$ ($p=0,000$)
- Trigliserid ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,459$ ($p=0,004$)
- HDL-Kolesterol ile kilo arasında negatif korelasyon bulundu. $r=-0,339$ ($p=0,040$)
- LDL-Kolesterol ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,748$ ($p=0,000$)
- VKİ ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,735$ ($p=0,000$)
- VKİ ile kilo arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,775$ ($p=0,000$)
- Bel çevresi ile kilo arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,784$ ($p=0,000$)
- Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu. $r=0,364$ ($p=0,025$)



Şekil 4-6: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden açlık kan şekeri ile HbA_{1c}’nin korelasyon grafiği



Şekil 4-7: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden tokluk kan şekeri ile HbA_{1c}’nin korelasyon grafiği



Şekil 4-8: “Omega-3 kullanım sonrası” değerlerinden HbA_{1c} ile pentozidinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

En yaygın metabolik hastalıklardan biri olan DM dünya nüfusunun yaklaşık %6'sını etkilemekte ve 2025 yılına gelindiğinde 300 milyon diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Bu hastaların %97'den fazlası tip 2 diyabet hastasıdır. Tip 2 DM; insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hiperglisemi ile karakterize heterojen bir hastalıktır (7, 107).

DM'un kontrol ve tedavisinde uygun farmakoterapi ile birlikte sağlıklı bir yaşam tarzı anahtar rol oynamaktadır. Sağlıklı yaşam tarzı için diyetin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması hedeflenmektedir. Fiziksel aktivite ve beslenmenin düzenlenmesi ile kilo kaybı amaçlanırken lif tüketimi artırılır, yağ miktarı ve doymuş yağ asidi tüketimi azaltılır (167).

Tip 2 diyabet hastası için oluşturulacak sağlıklı bir diyetle, özellikle haftada 2 kez balık tüketilmesi önerilmektedir. Balık tüketiminde amaç, balık yağında bulunan EPA ve DHA gibi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin alınmasıdır. Ancak yeterli miktarda balık tüketmeyen toplumlarda EPA ve DHA yağ asitlerinin eksikliği bu maddelerin gıda takviyesi olarak alınması ile giderilir (73).

Bu tez çalışmasında Tip 2 diyabet tanısı ile takip ve tedavi edilen, herhangi bir komplikasyonu bulunmayan ve sadece oral antidiyabetik kullanan hastalarda, gıda takviyesi olarak omega-3 yağ asitleri (EPA+DHA) 1,2 g/gün kullanımının AGE moleküllerinden pentozidin ve CML, AGE reseptörü olan RAGE ve NF-kappa B düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin gıda takviyesi olarak kullanımının, hastalarda VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi bulgulara ve açlık kan şekeri, HbA_{1c} ve lipid profili gibi biyokimyasal parametrelere etki edip etmediği sorgulanmıştır.

Tip 2 diyabette omega-3 yağ asitleri kullanımının, kan glukoz ve HbA_{1c} düzeylerine etkisine ait bulgular birbirleri ile uyumlu değildir. 1980 ve 1990 yıllarda yapılan klinik çalışmalarda omega-3 yağ asitleri kullanımının tip 2 diyabet hastalarında glukoz toleransını bozduğu ve insülin direncine sebep olduğu bildirilmiştir (21, 216). Bu çalışmaların çoğunda kontrol grubunun olmaması ve omega-3 yağ asitlerinin yüksek dozda kullanılması bu sonuçların alınmasına neden olmuştur. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda 1-2 g/gün arasında -yani düşük dozda- omega-3 yağ asitleri kullanımının glukoz kontrolüne zararlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir. (184, 234, 11, 127). 1998 yılında yapılan bir meta-analizde de balık yağı tüketiminin HbA_{1c}

düzeyinde herhangi bir olumsuz etki göstermediği saptanmıştır (69). Sirtori ve arkadaşları tarafından yapılan ve bir yıl süren bir araştırmada -bu çalışma şimdiye kadar yapılan çalışmalar içinde en uzun süreli çalışmadır- tip 2 diyabet hastalarına ilk 2 ay 2,6g/gün, sonraki 4 ay boyunca 1,7g/gün dozda omega-3 yağ asitleri verilmiş ve glukoz kontrolünde istenmeyen bir etki oluşmadığı rapor edilmiştir (184).

Yapılan literatür araştırmasında, uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin 1-2 g/gün gibi düşük doz kullanımının diyabet hastalarında glukoz kontrolüne zararlı bir etki göstermediği belirtilmekte ve bu dozda kullanım önerilmektedir (149). Bu tez çalışmasında da omega-3 yağ asitleri EPA+DHA 1,2 g/gün dozda gıda takviyesi olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda omega-3 yağ asitlerinin gıda takviyesi olarak kullanımı sonrasında, öncesine göre açlık kan şekeri değerlerine bakıldığında hastalarda hipergliseminin devam ettiği ve HbA_{1c} değerlerinin sağlıklı kişilerin düzeylerine inmediği görülmekle birlikte serum açlık glukoz ($p<0,01$) ve HbA_{1c} ($p<0,05$) değerlerinin anlamlı derecede düştüğü saptandı.

Omega-3 yağ asidi kullanımının açlık kan glukozu ve Hb A_{1c} düzeyini düşürdüğüne dair bir çalışma bulunmamasına rağmen diyetlerinde bol miktarda balık bulunan ve dolayısıyla omega-3 yağ asitlerini yüksek miktarda tüketen Alaska Eskimoları ve Faroe adalarında yaşayanlarda diyabet prevalansının düşük olduğu bildirilmiştir (183). Raheja ve arkadaşlarının 1993 yılında normoglisemik yaşlı kadın ve erkeklerde yaptıkları bir araştırmada da balık tüketimi ve glukoz intoleransı arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (165). Bu konuda yapılan in vivo hayvan çalışmalarının birinde de fare STZ diyabet modelinde omega-3 yağ asidinin alınımının artırılması ile hipergliseminin inhibe edildiği bulunmuştur (122).

Özellikle omega-3 yağ asitlerinin fazla oranda bulunduğu PUFA'dan zengin diyetle beslenmenin anti-obezite etkisi olduğu ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (142, 124). Yağ asitlerinin alınımının membran akışkanlığına etkilemesi sonucu PUFA'dan zengin membranda GLUT4 taşıyıcılarının kalış süresinin uzaması ile glukozun hücre içine girişi artmaktadır (159).

İlk olarak 1970'li yıllarda Dyerberg ve Bang tarafından yapılan çalışmalardan itibaren, yüksek miktarda balık tüketen toplumlar ile tipik batı tip diyet ile beslenen toplumlar kıyaslandığında, ilk grupta kardiyovasküler hastalık insidansının daha düşük olduğu bilinmektedir (60). Balık tüketimi ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma

arasındaki ilişki, balıkta bulunan yağ asitlerinden özellikle omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin büyük miktarda alımı ile açıklanmaktadır. Bu yıllardan sonra yapılan çok sayıda epidemiyolojik ve randomize kontrollü çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinin kardiovasküler hastalıklardan korunmada etkileri olduğu gösterilmiştir (166).

PUFA'ların anti-aritmik, anti-trombotik ve anti-enflamatuvar etkileri, kan basıncını düşürücü, endotel fonksiyonlarında düzenleyici ve hipotrigliseridemik etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkları engelledikleri öne sürülmektedir (74, 48). Omega-3 yağ asitlerinin sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürücü etkileri hem hipertansif hem de normotansif kişilerde ortaya konmuştur (10, 210, 212, 74). Düzenli bir şekilde omega-3 yağ asitleri tüketen kişilerde hipertansiyon gelişme olasılığı daha azdır (51).

Diyabette omega-3 yağ asitlerinin sistolik ve diyastolik kan basıncına etkilerini araştıran sınırlı sayıda araştırma vardır. Balık yağının kan basıncını azaltıcı etkilerini araştıran birçok çalışmada yüksek doz (ortalama 3,7 g/gün) kullanılarak sistolik basınçta 2,1 mmHg ve diyastolik basınçta 1,6 mmHg azalma gözlenmiştir (74). Çalışmamızda omega-3 yağ asitleri tüketiminin sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi parametrelerde anlamlı bir azalma yaptığı bulunmuştur ($p<0,01$).

Bu konuda yapılan bir araştırmada tip 2 diyabet olan obez hastalara 1., 5., 9. ve 13. günlerde 4,5 g/gün dozda EPA ve DHA içeren balık yağı verilmiş ve 13. günün sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (244). Jain ve arkadaşları da tip 2 diyabeti olan hastalara diyabetik diyet ile birlikte 0,6g/gün PUFA verilmesinin kan basıncında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu saptamışlardır (98). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur.

Diyetsel olarak EPA ve DHA tüketiminin fazla olduğu Grönland Eskimolarında kalp hastalıkları insidansının düşük olması trombosit agregasyonunun azalması ile açıklanmaktadır (79, 110, 211). Diyet ile alınan EPA ve DHA, membran fosfolipidlerdeki araşidonik asit ile bu yağ asitlerinin yer değiştirmesine neden olur. Araşidonik asitten sentezlenen TXA_2 yerine EPA'dan sentezlenen, TXA_3 'ün ön plana çıkması ile TXA_2/TXA_3 oranının azalması ve PGI_3 artması vazodilatasyon, trombosit agregasyonunda inhibisyon ve enflamasyonun baskılanmasına sebep olur (180, 177). Eikosanoidlerin üretimindeki bu değişim diyastolik ve sistolik kan basıncında azalmaya yol açar.

Tip 2 diyabetik hastalarda diyetel omega-3 yağ asitlerinin kullanımının başlıca etkisi, plazma trigliseridlerinde azalmanın görülmesidir (86, 112). Trigliserid düzeyindeki azalma, karaciğerde VLDL sentezinin azalması ve/veya katabolizmasının artmasıyla açıklanmıştır (86, 178). Omega-3 yağ asitleri ile beslenen ratlarda yapılan bir çalışmada lipogenezin azaldığı ve beta oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir (87). Omega-3 yağ asitleri lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin genlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir. EPA ve DHA, PPAR α reseptörlerine bağlanarak yağ asidinin oksidasyonunu indüklemekte ve LXR reseptörüne bağlanarak da SREBP-1c transkripsiyon faktörünü ve dolayısıyla yağ asidi sentezini baskılamaktadır (65).

İnsülin direnci ve viseral obezitesi olan kişilerde çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinin Apo-B metabolizması üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu araştırmada omega-3 yağ asitlerinin Apo-B içeren lipoproteinlerin veya şilomikron kalıntılarının katabolizmasını değiştirmeksizin VLDL ve Apo-B üretimini düşürerek trigliserid plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (41). Başka bir çift kör randomize plasebo *cross-over* çalışmada da tip 2 diyabet hastalarında yüksek konsantrasyonda EPA etil esterleri 3g/gün 8 haftalık periyotlarda iki kür kullanımının Apo-B düzeyinde anlamlı bir azalma yaptığı bulunmuştur (20).

Bizim çalışmamızda EPA +DHA gıda takviyesi olarak kullanımı sonrasında trigliserid düzeyinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında 8 hafta 900 veya 1800 mg/gün EPA etil esterlerinin kullanımının Apo B düzeyinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda Apo B düzeyi ölçülmediği halde Apo B'nin VLDL oluşumunda vazgeçilmez bir protein olduğu bilindiğinden bu bulgunun çalışmamızla uyumlu olduğu söylenebilir (234).

Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlardan yola çıkılarak düşük dozda EPA kullanımının trigliserid düzeyini azaltmada yetersiz olduğu öne sürülmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında omega-3 yağ asitlerinin trigliserid düşürücü etkileri doza bağımlıdır ve trigliserid düşürücü etki ancak 2-3g/gün üzerindeki alımlarda görülmektedir (86). Bizim çalışmamızda ise EPA ve DHA gıda takviyesi 1,2 g/gün dozunda kullanılmıştır. Bu doz trigliserid düzeyini azaltmada yetersiz kalmış olabilir.

Diyabette omega-3 yağ asitleri kullanımının HDL-kolesterol düzeyini artırdığı (11, 78) ve LDL-kolesterol düzeyini azalttığı (78, 135) veya bu parametreler üzerine

etkisinin olmadığı (127, 103) şeklinde birçok çalışma bulunmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü ve tip 2 diyabetik 59 hastada yapılan bir çalışmada 4g/gün omega-3 yağ asitlerinin gıda takviyesi olarak kullanımının total, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (236). Luo ve arkadaşlarının 1,8 g/gün dozda 9 hafta süreyle omega-3 yağ asitleri kullanımının etkilerini araştırdıkları çift kör randomize çalışmada da, benzer şekilde, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (127).

Bizim çalışmamızda da gıda takviyesi olarak omega-3 yağ asitlerinin kullanımı HDL- ve LDL-kolesterol parametreleri üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Diyabette kronik hipergliseminin varlığı amino grubu içeren amino asit, protein, peptid, fosfolipid ve nükleik asit gibi makromoleküllerin non-enzimatik glikasyonu sonucunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) olarak isimlendirilen heterojen bileşiklerin oluşumuna yol açmaktadır. Diyabette aşırı miktarda oluşan AGE'ler dokularda birikmekte ve diyabetin mikro ve makro komplikasyonlarına yol açmaktadır. Günümüzde çok sayıda AGE türünün yapısı aydınlatılmış ve çeşitli özelliklerinden yararlanılarak saptanması mümkün olmuştur (15, 153, 208, 231, 245, 205, 220).

Günümüzde dolaşımdaki AGE'lerin fluoresan özelliklerinden yararlanılarak fluorometrik yöntemle analizi kullanılmakta ve bu yöntem ile total AGE ölçümü yapılmaktadır. Ayrıca son yıllarda geliştirilen ELİSA, HPLC ve MS gibi yöntemlerin kullanılması ile spesifik AGE türleri ölçülebilmekle birlikte, HPLC, MS gibi yöntemlerin uygulama zorlukları, standartların elde edilememesi ve kullanılan cihazların pahalı olması gibi nedenlerle çok yaygınlaşmamışlardır (101).

Pentozidin ve CML gibi AGE türlerinin yapılarının aydınlatılması ve bu moleküllerin spesifik epitoplara karşı monoklonal veya poliklonal antikorlar oluşturulması ile ELİSA gibi immunoassay yöntem geliştirilmiştir. Günümüzde ELİSA yöntemi HPLC ve MS'e göre çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır (101, 228).

Yaptığımız çalışmada AGE türlerinden pentozidin ve CML'nin analizi ELİSA yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Diyabet hayvan modellerinde ve diyabetik insanlarda pentozidin ve CML'nin arttığını ve oluşan AGE birikiminin kronik diyabet komplikasyonlarının gelişiminde rolü olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (77, 137, 136, 238, 3).

Yaptığımız literatür araştırmasında omega-3 yağ asitlerinin tip 2 diyabet hastalarında AGE türlerinden pentozidin ve CML, sRAGE ve RAGE'nin hücre içi etkilerine aracılık eden nükleer transkripsiyon faktörü NFkappa B gibi parametreler üzerine etkilerini birlikte araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda omega-3 yağ asitlerini 2 ay süreyle gıda takviyesi olarak 1,2 g/gün dozda kullanımın pentozidin düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu ($p<0,05$), buna karşın CML düzeyinde herhangi bir değişiklik yapmadığını saptanmıştır.

Çalışmamızda omega-3 yağ asidinin kullanımın kan glukozu, erken glikasyon ürünü olan HbA_{1c} ($p<0,05$) ve ileri glikasyon ürünü olan pentozidin ($p<0,05$) düzeylerinde anlamlı bir azalma yapmış olması bu bulguların birbirleri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca omega-3 yağ asidi kullanım sonrasında HbA_{1c} ve pentozidin parametreleri arasında pozitif korelasyon bulunması da bu bulguları destekler niteliktedir ($p=0,035$, $r=0,373$).

Günümüzde çok sayıda AGE molekülü saptanmış olmasına rağmen, hangi mekanizmalar ile oluştukları konusu hala belirsizliğini sürdürmektedir. Çapraz bağ oluşturan ve fluoresan özellik gösteren AGE türlerinden olan pentozidin sadece lizin ve arjinin amino asit kalıntıları ile pentoz gibi indirgenmiş karbonhidrat türevlerinden ve sadece non-enzimatik glikasyon ile oluşmaktadır. CML ise hem non-enzimatik glikasyon ve hem de lipooksidasyon reaksiyonlarının kombinasyonu sonucu meydana gelmektedir. Gliksal gibi reaktif karbonil bileşikleri ile lizinin epsilon-amino grubu arasında gerçekteşen reaksiyon sonucunda meydana gelen CML, ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerin metal katalizli oksidasyonu süresince de oluşabilmektedir. (132, 179, 81, 165, 72).

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastaların PUFA'lardan olan EPA ve DHA'nın gıda takviyesi olarak düşük doz kullanımının, omega-3 kullanım sonrasında omega-3 kullanım öncesine göre CML düzeyinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı halde pentozidin düzeyinde anlamlı bir azalma yaptığı saptanmıştır ($p<0,05$). Pentozidin sadece non-enzimatik glikasyon ile oluşurken CML'nin non-enzimatik glikasyon ve lipooksidasyon reaksiyonlarının kombinasyonu sonucu meydana geliyor olması bu sonuçların alınmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca Daimon ve arkadaşları tip 2 diyabet

ve nefropatisi olan hastalar üzerine yaptıkları bir araştırmada da diyabet komplikasyonlarında AGE'lerin rolünün incelenmesi için CML'den ziyade pentozidin tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (50).

AGE'lerin en iyi tanımlanmış reseptörü olan RAGE'nin birçok varyantı bulunmaktadır. Bunlardan fRAGE, NtRAGE ve dnRAGE membran yapısında yer alırken; alternatif splicing mekanizması ile oluşan esRAGE ve matriks metalloproteinazların proteolizi ile oluşan cRAGE'yi kapsayan sRAGE'ler dolaşımda çözümlü formda bulunmaktadır. sRAGE, fRAGE gibi aynı ligand özgülüğüne sahip N-terminalinde bir V bölgesi içermektedir. Bu nedenle sRAGE'ler dolaşımda bulunan zararlı AGE'leri bağlayarak tuzak etkisi gösterir ve ligandların fRAGE'ye ulaşmasını önleyerek intrasellüler yolda yer alan NF-Kappa B'nin aktivasyonunu engellerler (94, 243, 93, 198). Eğer dolaşımda bulunan AGE'ler sRAGE ile ortadan kaldırılmaz ise fRAGE ile etkileşerek transkripsiyon faktörü olan NF Kappa B'nin up-regülasyonuna neden olmaktadır. NF Kappa B ise hedef genlere bağlanarak Endotelin-1, VCAM-1, İCAM-1, E-Selektin, doku faktörü, trombomodulin, VEGF, İL-1 α , İL-6, TNF- α gibi pro-enflamatuar moleküllerin ve RAGE'nin ekspresyonunu artırır (12, 150).

Çalışmamızda omega-3 yağ asitlerini gıda takviyesi olarak alan tip 2 diyabetik hastalarda, AGE'lerin zararlı etkilerini ortadan kaldırması hedeflenen sRAGE ve pro-enflamatuar moleküllerin ekspresyonunu artıran NF Kappa B seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgulara göre omega-3 yağ asitlerinin kullanımı sRAGE ve NF-kappa B düzeylerini etkilememektedir veya 2 aylık kullanım süresi yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla bu konunun ileri araştırmalar ile açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Sonuç olarak omega-3 yağ asitlerinin tip 2 diyabet hastalarında ılımlı dozlarda (1,2 g/gün) kullanımının "Omega-3 kullanım sonrası" değerleri "omega-3 kullanım öncesi" değerlerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncında ($p<0,01$), açlık kan şekeri ($p<0,01$), HbA_{1c} ($p<0,05$) ve pentozidin ($p<0,05$) düzeylerinde anlamlı azalma yaptığı gösterilmiştir. Ancak gruplar arasında gözlenen bu azalma sağlıklı kişilerin düzeylerine inmemiştir. Bu bulgulara dayanarak Alaska ve Grönland gibi kuzey kutbuna yakın bölgelerde yaşayanlara göre daha az balık ve balık ürünlerini tüketen toplumumuzda diyabet hastalara uygun farmakoterapi ile birlikte omega-3 yağ asitlerinin gıda takviyesi olarak kullanımını önerebilmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ahmed MU, Brinkmann Frye E, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. N-epsilon-(carboxyethyl)lysine, a product of the chemical modification of proteins by methylglyoxal, increases with age in human lens proteins. *Biochem J.* 1997; **324**: 565-570.
2. Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N epsilon-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J Biol Chem.* 1986; **261**: 4889-4894.
3. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; **67**: 3-21.
4. Ahmed N, Thornally PJ. Quantitative screening of protein biomarkers of early glycation, advanced glycation, oxidation and nitrosation in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry multiple reaction monitoring. *Biochem Soc Trans.* 2003; **31**: 1417-1422.
5. Al-Abed Y, Bucala R. Structure of a synthetic glucose derived advanced glycation end product that is immunologically cross-reactive with its naturally occurring counterparts. *Bioconjug Chem.* 2000; **11**: 39-45.
6. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation and the endothelium in diabetes. *Curr diab Rep.* 2003; **3**: 293-298.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010; **33**: 62-69.
8. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007; **20**: 1183-1201.

9. Ansari NHM, Awasthi YL, Srivastava SK. Role of glycosylation in protein disulphide formation and cataractogenesis. *Exp Eye Res.* 1988; **31**: 9-19.
10. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993; **153**: 1429-1438.
11. Axelrod L, Camuso J, Williams E, Kleinman K, Briones E, Schoenfeld D. Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM. A randomized, prospective, double-blind, controlled study. *Diabetes Care.* 1994; **17**: 37-44.
12. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004; **63**: 582-592.
13. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991; **40**: 405-412.
14. Baynes JW. The Maillard hypothesis on aging: time to focus on DNA. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; **959**: 360-367.
15. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free radic Biol Med.* 2000; **28**: 1708-1716.
16. Beisswenger PJ, Makita Z, Curphey TJ, Moore L, Jean S, Brinck-Johnsen T ve ark. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes.* 1995; **44**: 824-829.
17. Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM, Liliensiek B, Dehmer T, Morcos M ve ark. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *J Clin Invest.* 2004; **114**: 1741-1751.
18. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B ve ark. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med.* 2005; **83**: 876-886.

19. Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia*. 2009; **52**: 2251-2563.
20. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B. Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1992; **22**: 645-650.
21. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, Storlien LH, Kraegen EW, Simons LA ve ark. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes*. 1989; **38**: 1314-1319.
22. Boulanger E, Wautier MP, Wautier JL Boval B, Panis Y, Wernert N ve ark. AGEs bind to mesothelial cells via RAGE and stimulate VCAM-1 expression. *Kidney Int*. 2002; **61**: 148-156.
23. Brownlee M. Advanced glycation end products in diabetic complications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 1996; **3**: 291-297.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; **414**: 813-820.
25. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism*. 2000; **49**: 9-13.
26. Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes*. 1985; **34**: 938-941.
27. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Trapped immunoglobulins on peripheral nevre myelin from patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1986; **35**: 553-557.
28. Bruno MJ, Koeppe RE, Andersen OS. Docosahexaenoic acid alters bilayer elastic properties. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; **104**: 9638-9643.
29. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by AGEs: role in atherosclerosis. *Exp Physiol*. 1997; **82**: 327-337.

30. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A ve ark. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; **91**: 9441-9445.
31. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, Lu.Y, Lalla E, Rong LL ve ark. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2002; **106**: 2827-2835.
32. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin. Ther*. 2003; **25**: 32-46.
33. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes. *Science*. 1978; **200**: 21-27.
34. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*. 2005; **45**: 581-597.
35. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *BrJNutr*. 2002; **88**: 411-420.
36. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2010; **40**: 742-755.
37. Cai W, He JC, Zhu L, Lu C, Vlassara H. Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 suppresses cell oxidant stress and activation signaling via EGF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; **103**: 13801-6.
38. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; **83**: 1505-1519.
39. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S ve ark. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; **94**: 13915-13920.

40. Cerami A, Ulrich P. Pharmaceutical intervention of advanced glycation end products. *Novartis Found Symp.* 2001; **235**: 202-212.
41. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Redgrave TG, Beilin LJ. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr.* 2003; **77**: 300-307.
42. Chavakis T, Bierhaus A, Al-Fakhri N, Schneider D, Witte S, Linn T ve ark. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med.* 2003; **198**: 1507-1515.
43. Chen AS, Tagushi T, Sugiura M, Wakasugi Y, Kamei A, Wang MW ve ark. Pyridoxal-aminoguanidine adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats. *Horm Metab Res.* 2004; **36**: 183-187.
44. Cheng R, Lin B, Le KW, Ortwerth BJ. Similarity of the yellow chromophores isolated from human cataracts with those from ascorbic acid-modified calf lens proteins: evidence for ascorbic acid glycation during cataract formation. *Biochem Biophys Acta.* 2001; **1537**: 14-26.
45. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ.* 2005; **172**: 213-226.
46. Chibber R, Molinatti PA, Rosatto B, Lambourne B, Kohner EVM. Toxic action of advanced glycation endproducts on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1997; **40**: 156-164.
47. Chuyen NV. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: on the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol Nutr Food Res.* 2006; **50**: 1140-1149.
48. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2000; **71**: 171-175.

49. Cotizo AM, Lettieri MG, Barrio DA, Mercer N, Etcheverry SB, McCarthy AD. Advanced glycation end products (AGEs) induce concerted changes in the osteoblastic expression of their receptor RAGE and in the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK). *Mol Cell Biochem.* 2003; **250**: 1-10.
50. Daimon M, Ono Y, Saito T, Yamaguchi H, Hirata A, Ohnuma H et al. Increased serum levels of pentosidine, but not carboxymethyl lysine, in type 2 diabetes without obvious diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1999; **22**: 877-878.
51. Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Montaye M et al. Fish consumption is associated with lower heart rates. *Circulation.* 2003; **108**: 820-825.
52. Das UN. Essential fatty acids – a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; **7**: 467-482.
53. Dattilo BM, Fritz G, Leelere E, Kooi CW, Heizmann CW, Chazin WJ. The extracellular region of the receptor for advanced glycation end products is composed of two independent structural units. *Biochemistry.* 2007; **46**: 6957-6970.
54. De Caterina R, Madonna R. Nutrient and gene expression. *World Rev Nutr Diet.* 2004; **93**: 99-103.
55. De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB. n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 1012-26.
56. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; **6**: 485-491.
57. De Caterina R, Madonna R, Zuchi R, La Rovere MT. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J.* 2003; **146**: 420-430.
58. De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J membr Biol.* 2005; **206**: 103-116.

59. De Caterina R, Zampolli A. From the asthmato atherosclerosis-5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med* 2004; **350**: 4-7.
60. Din JN, Harding SA, Valerio CJ, Sarma J, Lyall K, Riemersma RA ve ark. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet–monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis*. 2008; **197**: 290-296.
61. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*. 1978; **2**: 117-119.
62. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linolenic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adults males. *Biochim Biophys Acta*. 1994; **1213**: 277-288.
63. Engler MM, Engler MB. Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2006; **21**: 17-24.
64. Farmer JG, Ulrich PC, Cerami A. Nevel pyrroles from sulfite inhibited Maillard reactions: insights into the mechanism to inhibition. *J Org Chem*. 1988; **53**: 2346-2349.
65. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; **12**: 138-146.
66. Finot P. Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann NY Acad Sci*. 2005; **1043**: 1-8.
67. Fonseca VA. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003; **92**: 50-60.
68. Founds HW, Giordane W, Mitsuhashi T, Stitt AW, Finch G, Gerami A ve ark. Tobacco smoke is a source of advanced glycation end products (AGEs): possible role of accelerated in vascular disease of smokers. *J Investigative Medicine*. 1996; **44**: 200.
69. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998; **21**: 494-500.

70. Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1999; **22**: 65-71.
71. Frye EB, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end product-dependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. *J Biol Chem*. 1998; **273**: 18714-18719.
72. Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR. The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycooxidation reactions. *J Biol Chem*. 1996; **271**: 9982-9986.
73. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acids dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *J Clin Nutr*. 2006; **83**: 1526-1535.
74. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002; **20**: 1493-1499.
75. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest*. 1994; **94**: 110-117.
76. Goh KC, Lim YP, Ong SH, Siak CB, Cao X, Tan YH ve ark. Identificatipn of p90, a popminent tyrosine-phosphorylated in fibroblast growth factor stimulated cells, as 80KH. *J Biol Chem*. 1996; **271**: 5832-5838.
77. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**: 1143-1152.
78. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia*. 1997; **40**: 45-52.

79. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary omega 3 fatty acids on platelet composition and function in man: a prospective, controlled study. *Blood*. 1981; **58**: 880-885.
80. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006; **114**: 597-605.
81. Grandhee SK, Monnier VM. Mechanism of formation of the Maillard protein cross-link pentosidine. Glucose, fructose, and ascorbate as pentosidine precursors. *J Biol Chem*. 1991; **266**: 11649-11653.
82. Granner DK. Hormone action and signal transduction. İçinde: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's illustrated biochemistry. 28 edition. International edition. Columbus. OH: McGraw-Hill, 2003; 456-473.
83. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes*. 1997; **21**: 12-23.
84. Guo ZJ, Niu HX, Hou FF, Zhang L, Fu N, Nagai R ve ark. Advanced oxidation end products activate vascular endothelial cells via RAGE-mediated signaling pathway. *Antioxd Redox Signal*. 2008; **10**: 1699-1712.
85. Haitoglu CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cell and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J biol Chem*. 1992; **267**: 12404-12407.
86. Harris WS. n-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update. *Lipids*. 1999; **34**: 257-258.
87. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006; **17**: 387-393.
88. Hatorpe V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet*. 2002; **41**: 471-483.
89. Hayase F, Nagaraj RH, Miyata S, Njoroge FG, Monnier VM. Aging of proteins: immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during maillard reaction in vivo. *J Biol Chem*. 1989; **264**: 3758-3764.

90. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, Harper CM, Yoo J, Kim SM ve ark. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*. 2000; **43**: 312-320.
91. Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX ve ark. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem*. 1995; **270**: 25752-25761.
92. Huang JS, Guh JY, Chen HC, Hung WC, Lai YH, Chuang LY. Role of receptor for advanced glycation end-product (RAGE) and the JAK/STAT-signaling pathway in AGE-induced collagen production in NRK-49F cells. *J Cell Biochem*. 2001; **81**: 102-113.
93. Hudson Bİ, Carter AM, Harja E, Kalea AZ, Arriero M, Yang H ve ark. İdentification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *Faseb J*. 2008; **22**: 1572-1580.
94. Humpert PM, Djuric Z, Kopf S, Rudofsky G, Morcos M, Nawroth PP ve ark. Soluble RAGE but not endogenous secretory RAGE is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; **6**: 9.
95. Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signalling pathways. *J Biol Chem*. 1999; **274**: 19919-19924.
96. İacobini C, Menini S, Oddi G, Ricci C, Amadio L, Pricci F ve ark. Galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as a AGE receptor. *Faseb J*. 2004; **18**: 1773-1775.
97. İşlekel H. Biyosinyal iletimi. Nelson DL, Cox MM. Çeviri editörü: Kılıç N. Lehninger biyokimyanın ilkeleri. Kitabın özgün adı: Lehninger principles of biochemistry. Palme Yayıncılık Ankara. Üçüncü Baskıdan Çeviri. 2005; 437-484.

98. Jain S, Gaiha M, Bhattacharjee J, Anuradha S. Effects of low-dose omega-3 fatty acid substitution in type-2 diabetes mellitus with special reference to oxidative stress-a prospective preliminary study. *J Assoc Physicians India*. 2002; **50**: 1028-1033.
99. Jung UJ, Torrejon C, Tighe AP, Deckebaum RJ. n-3 fatty acids and cardiovascular disease: mechanism underlying beneficial effects. *Am J Clin Nutr*. 2008; **87**: 2003-2009.
100. Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S ve ark. Treatment for 2 mo with n-3 polyunsaturated fatty acids reduced adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2007; **86**: 1670-1679.
101. Kalousova M, Zima T, Malbohan ĪM, Stipek S. Determination of advanced glycation end products. *Sb Lek*. 2002; **103**: 427-434.
102. Kasavulu MM, Kameswararo B, Approa CH, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2002; **28**: 20-26.
103. Kasim SE, Stern B, Khilnani S, McLin P, Baciorowski S, Jen KL. Effects of omega-3 fish oils on lipid metabolism, glycemic control, and blood pressure in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; **67**: 1-5.
104. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W ve ark. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; **25**: 2461-2474.
105. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka TA, Sakamoto K, Yasuda T ve ark. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; **5**: 190-197.

106. Kessel L, Sander B, Dalgaard P, Larsen M. Lens fluorescence and metabolic control in type 1 diabetic patients: a 14 year follow up study. *Br J Ophthalmol*. 2004; **88**: 1169-1172.
107. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; **21**: 1414-1431.
108. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Ann Intern Med*. 2002; **108**: 1167-11674.
109. Kislinger T, Fu C, Huberi B, Qu W, Taguchi A, Yan S ve ark. N-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligand for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem*. 1999; **274**: 31740-31749.
110. Knapp HR, Reilly IA, Alessandrini P, FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 937-942.
111. Koshinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C ve ark. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; **94**: 6474-647.
112. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ ve ark. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; **102**: 2284-2299.
113. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; **23**: 20-30.
114. Kunt T, Forst T, Wilhelm A, Tritschler A, Pfoetzner A, Harzer O ve ark. α -lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clin Sci (Lond)*. 1999; **96**: 75-82.

115. Lander HM, Taurus JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. Activation of the receptor for advanced glycation end products tiggers a p21(ras)-dependent mitojen-activated protein kinase pathway regulated by oxidants stress. *J Biol Chem.* 1997; **272**: 17810-17814.
116. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; **287**: 360-351.
117. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 protein to RAGE: an update. *Biochem Biophys Acta.* 2009; **1793**: 993-1007.
118. Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 1997; **272**: 16498-16506.
119. Li JH, Wang W, Huang XR, Oldfield M, Schmidt AM, Cooper ME ve ark. Advanced glycation end products induce tubular epithelial-myofibroblast transisitonm through the RAGE-ERK1/2 MAP kinase signaling pathway. *Am J Pathol.* 2004; **164**: 1389-1397.
120. Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowicz D, Shimizu N, Li J, Stitt A, He C, Banerjee D, Vlassara H. Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; **9**: 11047-11052.
121. Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res.* 2009; **6**: 7-14.
122. Linn T, Noke M, Woehrle M, Kloer HU, Hammes HP, Litzlbauer D ve ark. Fish oil-enriched diet and reduction of low-dose streptozocin-induced hyperglycemia. Inhibition of macrophage activation. *Diabetes.* 1989; **38**: 1402-1411.
123. Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosyşation of LDL enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. *Diabetes.* 1988; **37**: 550-557.

124. Lovejoy JC. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2002; **2**: 435-440.
125. Lu C, He JC, Cai W, Liu H, Zhu L, Vlassara H. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; **101**: 11767-11772.
126. Lu M., Kuroki M., Amano S., Tolentino M, Keugh K., Kim Í., Bucala R., Adamis A.P. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998; **101**: 1219-1224.
127. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, Oppert JM, Colas C, Boussairi A ve ark. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care.* 1998; **2**: 717-724.
128. Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2009; **48**: 1190-6.
129. Malherbe P, Richards JG, Gaillard H, Thompson A, Diener C, Schuler A ve ark. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cell co-expressing cell surface scavenger receptors and svedish mmutant amyloid precursor protein. *Mol Brain Res.* 1999; **71**: 159-170.
130. Mayes PA, Botham KM. Lipids of physiologic significance. İçinde: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's illustrated biochemistry. 28 edition. International edition. Columbus. OH: McGraw-Hill, 2003; 111-121.
131. Mayes PA, Botham KM. Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids. İçinde: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's illustrated biochemistry. 28 edition. International edition. Columbus. OH: McGraw-Hill, 2003; 192-196.

132. McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, Bailie KE, Thorpe SR, Baynes W ve ark. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993; **91**: 2470-2478.
133. McEwen B, Morel-Kopp MC, Tofler G, Ward C. Effect of omega-3 fish oil on cardiovascular risk in diabetes. *Diabetes Educ.* 2010; **36**: 565-84.
134. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinid. *Clin Pharmacokinet.* 2004; **43**: 97-120.
135. McManus RM, Jumpson J, Finegood DT, Clandinin MT, Ryan EA. A comparison of the effects of n-3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well-controlled type II diabetes. *Diabetes Care.* 1996; **19**: 463-467.
136. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, Tio R, Hillebrands JL, Smit A. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2008; **7**: 29.
137. Mendez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem.* 2010; **341**: 33-41.
138. Miyata T, Ishikawa N, van Ypersele de Strihou C. Carbonyl stress and diabetic complications. *Clin Chem Lab Med.* 2003; **41**: 1150-1158.
139. Miyata T, Ueda Y, Horie K, Nangaku M, Tanaka S, van Ypersele de Strihou C ve ark. Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney Int.* 1998; **53**: 416-422.
140. Miyazaki A, Nakayama H, Horiuchi S. Scavenger receptors that recognize advanced glycation end products. *Trends Cardiovasc Med.* 2002; **12**: 258-262.
141. Monnier VM, Vishvanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med.* 1986; **314**: 403-408.

142. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999; **70**: 817-825
143. Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiushi S. The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. *Diabetologia.* 1997; **40**: 764-769.
144. Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem.* 1996 ; **271**: 19338-19345.
145. Nakamura N, Hasegawa G, Obayashi H, Yamazaki M, Ogata M, Nakano K ve ark. Increased concentration of pentosidine, an advanced glycation endproduct, and interleukin-6 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Practice.* 2003; **61**: 93-101.
146. Nakamura K, Nakazawa Y, Ienaga K. Acid-stable fluorescent advanced glycation end products: Vesperlysine A, B and C are formed as cross-linked products in the Maillard reaction between lysine or protein with glucose. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; **232**: 227-230.
147. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC ve ark. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycation end products of proteins. *J Biol Chem.* 1992; **267**: 14998-15004.
148. Nessar A. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2005; **67**: 3-21.
149. Nettleton JA, Katz R. n-3 Long chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc.* 2005; **105**: 428-440.
150. Neumann A, Schinzel R, Palm D, Riederer P, Münch G. High molecular weight hyaluronic acid inhibits advanced glycation endproduct-induced NF-kappaB activation and cytokine expression. *FEBS Lett.* 1999; **453**: 283-287.

151. Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, Ritchi AJ, Archer DB, Bucala R. Increased levels of advanced glycation end products in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med.* 1998; **4**: 594-601.
152. Niwa T, Kaatsuzaki S, Miyazaki S, Miyazaki T, Ishizaki Y, Hayase F ve ark. İmmunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation endproduct, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest.* 1997; **99**: 1272-1280.
153. Njoroge FG, Monier WM. The chemistry of the Maillard reaction under physiological condition, a review. *Prog Clin Biol Res.* 1989; **304**: 85-107.
154. Obayashi H, Nakano K, Shigeta H, Yamaguchi M, Yoshimori K, Fukui M ve ark. Formation of crossline as a fluorescent advanced glycation end product in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; **226**: 37-41.
155. Okamoto K, Martin DP, Schmelzer JD, Mitsui Y, Low PA. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol.* 2001; **169**: 386-391.
156. Oktay G. Memeli metabolizmasının regülasyonu ve hormonal regülasyon. Nelson DL, Cox MM. Çeviri editörü: Kılıç N. Lehninger biyokimyanın ilkeleri. Kitabın özgün adı: Lehninger principles of biochemistry. Palme Yayıncılık Ankara. Üçüncü Baskıdan Çeviri. 2005; 869-904.
157. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran Jr LJ, Chow WS ve ark. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med.* 1998; **4**: 1025-1031.
158. Perry ER, Swamy MS, Abraham EC. Progressive changes in lens crystalline glycation and high molecular weight aggregate formation leading to cataract development in streptozotocin-diabetic rats. *Exp Eye Res.* 1987; **44**: 269-282.
159. Podolin DA, Gayles EC, Wei Y, Thresher JS, Pagliassotti MJ. Menhaden oil prevents but does not reverse sucrose-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol.* 1998; **274**: 840-848.

160. Powers AC. Çeviren: Araz M. Diabetes mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlıkler Y. Harrison İç hastalıkları Prensipleri. Kitabın özgün adı: Harrison's Principles of Internal Medicine. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 15. baskıdan çeviri. 2004; 2109-2137.
161. Pugliese G, Pricci F, İacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P ve ark. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice. *Faseb J.* 2001; **15**: 2471-2479.
162. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969; **36**: 838-843.
163. Raheja BS, Sadikot SM, Phatak RB, Rao MB. Significance of the N-6/N-3 ratio for insulin action in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; **683**: 258-271.
164. Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, Barabino SM, Monti L, Bierhaus A ve ark. A soluble form of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *Faseb J.* 2008; **22**: 3716-3727.
165. Reddy S, Bichler J, Wells-Knecht KJ, Thorpe SR, Baynes JW. N epsilon-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins. *Biochemistry.* 1995; **34**: 10872-10878.
166. Richard D, Bausero P, Schneider C, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease. *Cell Mol Life Sci.* 2009; **66**: 3277-3288.
167. Rudkowska İ. Fish oils for cardiovascular disease: impact on diabetes. *Maturitas.* 2010; **67**: 25-28.
168. Rudkowska İ. Functional foods for health: Focus on diabetes. *Maturitas.* 2009; **62**: 263-269.
169. Ruxton C. Health benefits of omega-3 fatty acids. *Nurs Stand.* 2004; **18**: 38-42.

170. Sacks DB. Çeviren: Doç. Dr. Yeşim İlçöl. Karbonhidratlar. Burtis CA, Ashwood ER. Çeviri Editörü Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Kitabın Özgün Adı: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Palme Yayıncılık Ankara. Beşinci Baskıdan Çeviri. 2005; 427-461.
171. Saltiel AR, Kahn CR. İnsulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; **414**: 799-806.
172. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)Lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest*. 1997; **99**: 457-468.
173. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products: implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb*. 1994; **14**: 1521-1528.
174. Schmidt AM, Sten DM. RAGE: a new target for the prevention and treatment of the vascular and inflammatory complications of diabetes. *Trend Endocrinol Metab*. 2000; **11**: 368-375.
175. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J ve ark. İsolation and characterization of two binding proteins for advanced glycation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*. 1992; **267**: 14987-14997.
176. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Sten DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest*. 2001; **108**: 949-955.
177. Schmidt EB. Marine n-3 fatty acids and thrombosis. *Thromb Res*. 2003; **111**: 9-20.
178. Schmidt EB, Kristensen SD, De Caterina R, Illingworth DR. The effects of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1993; **103**: 107-121.

179. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem.* 1989; **264**: 21597-21602.
180. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids.* 2004; **39**: 1125-1132.
181. Shanmugam N, Kim YS, Lanting L, Natarajan R. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2003; **278**: 34834-34844.
182. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001; **44**: 129-146.
183. Simonsen T, Vartun A, Lyngmo V, Nordoy A. Coronary heart disease, serum lipids, platelets and dietary fish in two communities in northern Norway. *Acta Med Scand.* 1987; **222**: 237-245.
184. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellesse A, Paoletti R ve ark. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glyceimic alterations. *Atherosclerosis.* 1998; **137**: 419-427.
185. Smith MA, Taneda S, Richey PL, Miyata S, Yan SD, Stern D ve ark. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; **91**: 5710-5714.
186. Sorci G, Riuzzi F, Agneletti AL, Marchetti C, Donato R. S100B causes apoptosis in a myoblast cell line in a RAGE-independent manner. *J Cell Physiol.* 2004; **199**: 274-283.
187. Soulis-Liparota T, Cooper ME, Dunlop M, Jerums G. The relative roles of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of experimental diabetic nephropathy in the Sprague-Dawley rat. *Diabetologia.* 1995; **38**: 387-394.

188. Stevens A. The contribution of glycation to cataract formation in diabetes. *J Am Optom Assoc.* 1998; **69**: 519-530.
189. Stitt AW. Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol.* 2001; **85**: 746-753.
190. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol pathol.* 2003; **75**: 95-108.
191. Stitt AW, Bhaduri T, McMullen CB, Gardiner TA, Archer DB. Advanced glycation end products induce blood-retinal barrier dysfunction in the normoglycemic rats. *Mol Cell Biol Res Commun.* 2000; **3**: 380-388.
192. Stitt AW, Bucala R, Vlassara H. Atherogenesis and advanced glycation: promotion, progression and prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; **811**: 115-127.
193. Stitt AW, Burke AG, Chne F, McMullen CB, Vlassara H. Advanced glycation end-products receptor interactions on microvascular cells occur within caveolin-rich membrane domains. *FASEB J.* 2000; **14**: 2390-2392.
194. Stitt AW, He C, Friedman S, Scher L, Rossi P, Ong L ve ark. Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med.* 1997; **3**: 617-627.
195. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advenaced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol.* 1997; **150**: 523-531.
196. Stern D, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; **54**: 1615-1625.
197. Sturchler E, Galichet A, Weibel M, Leclerc E, Heizmann CW. Site-specific blockade of RAGE-Vd prevents amyloid-beta oligomer neurotoxicity. *J Neurosci.* 2008; **28**: 5149-5158.

198. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto K, Mita K, Takahashi E, Ando A ve ark. Tree genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene advanced glycosylation end products, PBX2 homebox gene a notch homolog, human caunterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*. 1994; **23**: 408-419.
199. Sugiyama S, Miyata T, Horie K, Lida M, Tsuyuki H, Tanaka H ve ark. Advanced glycation endproducts in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; **11**: 91-94.
200. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008; **178**: 177-180.
201. Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W ve ark. Bolckade of RAGE-anohoterin signalling supresses tumour growth and metastases. *Nature*. 2000; **405**: 354-360.
202. Takeuchi M, Makita Z, Yanagisawa K, Kameda Y, Koike T. Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patients. *Mol Med*. 1999; **5**: 393-405.
203. Taneda S, Monnier VM. ELISA of pentosidine, an advanced glycation end product, in biological specimens. *Clin Chem*. 1994; **40**: 1766-1773.
204. Thornally PJ. Advanced glycation and the development of diabetic complication: unifying in the involvement of glucose, methylglyoxal and oxidative stress. *Endocrinol Metab*. 1996; **3**: 149-166.
205. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol*. 1998; **44**: 1013-1023.
206. Thornalley PJ. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems--role in ageing and disease. *Drug Metabol Drug Interact*. 2008; **23**: 125-150.

207. Thornally PJ. The glyoxalase system, new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J.* 1990; **269**: 1-11.
208. Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, Karachalias N, Agalou S, Babaei-Jadidi R ve ark. Quantitative screening of advanced glycation end products in cellular and extracellular protein by tandem mass spectrometry. *Biochem J.* 2003; **375**: 581-592.
209. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J.* 1999; **344**: 109-116.
210. Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; **123**: 911-918.
211. Tremoli E, Maderna P, Marangoni F, Colli S, Eligini S, Catalano I ve ark. Prolonged inhibition of platelet aggregation after n-3 fatty acid ethyl ester ingestion by healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1995; **61**: 607-613.
212. Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR ve ark. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension.* 2007; **50**: 313-319.
213. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; **352**: 837-853.
214. Ulrich P, Cerami A. Protein Glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res.* 2001; **56**: 1-21.

215. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluft C ve ark. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans. Modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; **24**: 1734-1740.
216. Vessby B. n-3 fatty acids and blood glucose control in diabetes mellitus. *J Intern Med Suppl.* 1989; **731**: 207-210.
217. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signalling and the molecular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1999; **103**: 931-943.
218. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med.* 1996; **28**: 419-426.
219. Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; **1043**: 452-460.
220. Vlassara H. The AGE receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; **17**: 436-443.
221. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; **78**: 5190-5192.
222. Vlassara H., Brownlee M., Cerami A. Novel macrophage receptor for glucose-modified is distinct of previously described scavenger receptors. *J Exp Med.* 1986; **164**: 1304-1309.
223. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes.* 1985; **34**: 553-557.
224. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med.* 1995; **1**: 447-456.

225. Vlassara H, Li YM, İmani F Wojciechowicz D, Yang Z, Liu FT ve ark. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new memmber of the AGE receptor complex. *Mol Med.* 1995; **1**: 634-646.
226. Waite N, Lodge J, Hart K, Pobertson D, Badley E, Burton S. The impact of fish-oil supplements on insulin sensivity. *J Hum Nutr Diet.* 2008; **21**: 402-403.
227. Wallis JG, Watts JL, Browse J. Polyunsaturated fatty acids synthesis: what will they think of next? *Trends Biochem Sci.* 2002; **27**: 467.
228. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ. Res.* 2004; **95**: 233-238.
229. Waultier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Waultier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stres to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; **280**: 685-694.
230. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leiberl RL, Ferrante AW ve ark. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; **112**: 1796-1808.
231. Wells-Knecht KJ, Brinkmann E, Wells-Knecht MC, Litchfield JE, Ahmed MU, Reddy S, ve ark. New biomarkers of Maillard reaction damage to proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; **11**: 41-47.
232. Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield SR, Thorpe SR, Baynes JW. Mechanism of autooxidative glycosylation, identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autooxidative modifications of proteins by glucose. *Biochemistry.* 1995; **34**: 3702-3709.
233. Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson Bİ, Bierhaus A, Ramasamy R ve ark. Glucose, glycation, and RAGE: implication for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003; **14**: 1383-1395.

234. Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW ve ark. Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein(a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care*. 1993; **16**: 683-688.
235. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; **3**: 439-445.
236. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2002; **76**: 1007-1015.
237. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: Therapy and biomarker is unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochemical Pharmacology*. 2010; **79**: 1379-1386.
238. Yamagishi S. Advanced glycation end products and receptor-oxidative stress system in diabetic vascular complications. *Ther Apher Dial*. 2009; **13**: 534-539.
239. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, Okamoto T, Koga K, Sasaki N ve ark. Advanced glycation endproduct-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; **290**: 973-978.
240. Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. *Curr Pharm Des*. 2007; **13**: 2832-2836.
241. Yamagishi S, Yonekura H, Yamamoto Y, Katsuno K, Sato F, Mita I ve ark. Advanced glycation end products-driven angiogenesis in vitro. Induction of the growth and tube formation of human microvascular endothelial cells through autocrine vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1997; **272**: 8723-8730.

242. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: A comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad med J.* 2009; **85**: 84-90.
243. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H ve ark. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes induced vascular injury. *Biochem J.* 2003; **270**: 1097-1109.
244. Yosefy C, Viskoper JR, Laszt A, Priluk R, Guita E, Varon D ve ark. The effect of fish oil on hypertension, plasma lipids and hemostasis in hypertensive, obese, dyslipidemic patients with and without diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1999; **61**: 83-87.
245. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res.* 2009; **8**: 754-769.
246. Zieman SJ, Melenovski V, Kass DA. Mechanism, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; **25**: 932-943.

ETİK KURUL KARARI

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: C-010	Tarih: 12.01.2010
	Tıbbi biyolog Asuman Kurt'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Öner Süzer	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Öner SÜZER (Başkan)	Farmakoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan Yardımcısı)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlkay ALP (Genel Sekreter)	Eczacı	I.Ü. Eczacılık Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hüseyin ÖZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zerrin YIĞIT (Üye)	Kardiyoloji	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK (Üye)	İç Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Akif TURNA (Üye)	Göğüs Cerrahisi	Süreyyapaşa Göğüs Hst. ve Göğüs Cerrahisi EAH	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Soykan ARIKAN (Üye)	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ayşem KAYA (Üye)	Biyokimya	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatma Arın NAMAL (Üye)	Deontoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ (Üye)	Fizyoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülsüm Nurhan İNCE (Üye)	Halk Sağlığı	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÖZCAN (Üye)	Hukukçu	I.Ü. Hukuk Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğretmen Zümrüt GAMLI (Üye)	Fransızca Öğretmeni	Emekli	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Asuman	Soyadı	Kurt
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	24.08.1980
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	29746903796
Email	asumankurt@gmail.com	Tel	0532/7024530

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	C.T.F Biyokimya Anabilim Dalı	2011
Lisans	İ.Ü. C.T.F. Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü	2003
Lise	Bahçelievler Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	TUS Puanı
Almanca	Çok iyi	Çok İyi	Çok iyi	90	98
İngilizce	Orta	Orta	Orta		
Fransızca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65,76	65,876	59,149
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

SERTİFİKALAR

Deutsches Sprachdiplom

Staendige Konferenz der Kulturminister der Laender in der Bundesrepublik
Deutschland-4.06.1999

III. International Congress of Molecular Medicine

Turkish Society of Molecular Medicine - 08.05.2009

Stem Cells : From Analysis to Clinical Applications

Turkish Society of Molecular Medicine - 08.05.2009

School of Molecular Medicine

Turkish Society of Molecular Medicine - 08.05.2009

Reproductive Medicine

Turkish Society of Molecular Medicine - 08.05.2009

Genetics and Statistics,Quality Control

Turkish Society of Molecular Medicine - 08.05.2009

XXI. Ulusal Biyokimya Kongresi

Türk Biyokimya Derneği- 28-31.10.2009

Proteomik Araştırmaları: Temel bilgiler ve Uygulama Örnekleri

Türk Biyokimya Derneği-10-11.12.2009

Kromatografi ve Kütle Spektrometre Semineri

Ant Teknik Cihazlar LTD ŞTİ-14.05.2010

6. Ulusal Biyokimya Kongresi

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği- 22-25.09.2010

ALDIĞI KURSLAR

İngilizce Kursu (Intermediate) - 2003

Tıbbi İngilizce Kursu -2003

Diyabet ve Laboratuvar Tanısı Kursu

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği- 22-25.09.201

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor, kitap okumak, resim, el sanatları, kültürel geziler