

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

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA SERUM
ARİL-ESTERAZ, PARAOKSONAZ VE MALONİLALDEHİT
DÜZEYLERİ: BİR KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

Dr. İsmail KÜÇÜKASLAN

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Hakan DÖNERAY**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2013**

İÇİNDEKİLER

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	5
2.1.3. Tip 1 diyabetes mellitus patogenezi.....	6
2.1.3.1. Genetik yatkınlık.....	6
2.1.3.2. Çevresel faktörler	7
2.1.3.3. Otoimmünite	8
2.1.4. Tip 1 diyabetes mellitus'te klinik bulgular	9
2.1.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Belirtileri	10
2.1.6. Tip 1 diyabetes mellitus'un komplikasyonları.....	11
2.1.7. Tip 1 diyabetes mellitus'ta tedavi	12
2.1.8. Glikolize hemoglobin (HbA1c)	12
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	12
2.2.1. Reaktif oksijen türleri.....	14
2.2.1.1. Süperoksit (O_2^-).....	14
2.2.1.2. Hidrojen peroksid (H_2O_2)	14
2.2.1.3. Hidroksil radikali (OH-)	14
2.2.1.4. Nitrik oksit (NO).....	15
2.2.1.5. Geçiş metalleri	15
2.2.1.6. Singlet (tekli) oksijen (O_2).....	15
2.2.1.7. Lipid peroksidasyonu	15

2.3. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma	18
2.3.1. Vücutun önemli antioksidan sistemleri.....	18
2.3.1.1. Katalaz ve Peroksidaz.....	18
2.3.1.2. Süperoksit dismutaz (SOD)	18
2.3.1.3. Glutasyon ve glutasyon peroksidaz (GSHPx).....	19
2.3.1.4. Paraoksonaz.....	19
2.3.1.5. Arilesteraz	21
2.3.1.6. Malondialdehit	21
2.4. Diyabet ve Oksidatif Stres.....	22
3. MATERYAL METOD.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	37

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 06.03.2012 tarih ve 100 sayılı yazısı ile '**Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Serum Aril-Esteraz, Paraoksonaz ve Malonilaldehit Düzeyleri: Bir Kontrollü Çalışma**' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr.İsmail KÜÇÜKASLAN tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24.05.2012 tarihli ve 3 nolu oturumunda Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 12.03.2012 tarih ve 1 nolu oturumunun 7 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Hakan DÖNERAY'a, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, her zaman beraber çalışmaktan mutlu olduğum uzman, asistan, hemşire ve personele, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili anneme ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İsmail KÜÇÜKASLAN

ÖZET

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Oksidatif stres organizmada serbest oksijen radikallerinin ortamda oluşum hızı ile bu moleküllerin temizlenme hızı arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulması durumudur.

Birçok sistemik hastalıkta endojen serum antioksidan enzimlerden paraoksonaz (PON₁) ve arilesteraz (ARE) düzeylerinin azaldığı ve bir lipid oksidasyon belirteci olan malonilaldehit (MDA) düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda hipergliseminin hem reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimini arttırdığı hem de doğal antioksidan savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı tip 1 diyabetli çocuk hastalarda serum PON₁, ARE ve MDA düzeylerini bir sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte olan hastalar arasından çalışma sırasında laboratuvar bulgularına göre ketoz ya da ketoasidoz saptanmayan 62 olgu çalışma grubunu oluştururken, her bir hasta için aynı cinsiyet ve benzer yaşta olan sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma ve kontrol grubunda tüm olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi (VKİ), serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), HbA1c, PON₁, ARE ve MDA düzeyleri ölçüldü.

Çalışma grubunda serum HDL, LDL, total kolesterol ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla, p:0.001; p:0.03; p:0.003 ve p:0.00), ARE düzeyinin daha düşük olduğu saptandı (p:0.00). Çalışma grubunda PON₁ ile ARE arasında pozitif korelasyon bulundu (p:0.003; r: 0.377).

Çalışmamızın bulguları tip 1 diyabetli çocuklarda serum ARE düzeyinin etkilendiğini ve tip 1 diyabetin oksidatif stress gelişimi için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, reaktif oksijen radikalleri, oksidatif stress, paraoksonaz, arilesteraz, malonilaldehit.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic, endocrine and metabolic disease resulting from the deficiency of insulin secretion or effect and leading to protein, carbohydrate and fat metabolism disturbances in which the prominent biochemical feature is hyperglycemia. Oxidative stress is a disruption of the balance between the production and clearance rate of oxygen free radicals in the organism in favor of oxygen free radicals.

In many systemic diseases, it has been shown to decrease of endogenous antioxidant enzymes levels such as serum paraoxonase (PON₁) and arylesterase (ARE) and to increase of malonilaldehyd (MDA) levels, a marker of lipid oxidation. It has been reported that hyperglycemia in patients with diabetes increases the production of reactive oxygen species (ROS) and as well as, breaks the natural antioxidant defense mechanism. The aim of this study is to compare the levels of serum PON₁, ARE, and MDA in pediatric patients who had type 1 diabetes with a healthy control group.

As the study group was consisted of 62 patients who were being followed by Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic with a diagnosis of type 1 diabetes and had no ketosis or ketoacidosis based on laboratory findings during the study, the control group was consisted of healthy children with the same gender and similar age for each person in study group. For all individuals in the study and control group, age, gender, height, body weight, body mass index, serum total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG), HbA1c, PON₁, ARE and MDA levels were measured.

Serum HDL, LDL, total cholesterol and HbA1c levels of study group were found to be significantly higher than the control group ($p=0.001$, $p=0.03$, $p=0.003$ and $p=0.00$, retrospectively), however the level of ARE were lower ($p=0.00$). There was a positive correlation between PON₁ and ARE in study group ($p=0.003$, $r=0.377$).

The findings of this study suggested that serum ARE level is affected in children with type 1 diabetes and type 1 diabetes is a risk factor for the development of oxidative stress.

Key words: Diabetes mellitus, reactive oxygen species, oxidative injury, paraoxonase, arylesterase, malonilaldehyd

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Antioksidan savunma sistemi.....	18
Tablo 2. MDA tayini.....	25
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunda vücut ağırlığı, boy ve VKİ.....	27
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunda serum HDL, LDL, TG, Kolesterol ve HbA1c düzeyleri.....	27
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda serum ARE, PON ₁ ve MDA düzeyleri.....	28
Tablo 6. Çalışma grubunda cinsiyete göre serum ARE, PON ₁ ve MDA düzeyleri.....	28
Tablo 7. Çalışma grubunda serum ARE düzeyi ile korelasyon saptanan parametreler .	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Katalaz enzimi reaksiyonu.....	18
Şekil 2. SOD enzimi reaksiyonu.....	19
Şekil 3. GSHPx enzim reaksiyonu.....	19
Şekil 4. İnsan serum paraoksonaz enziminin yapısı	20

KISALTMALAR VE SİMGELER

ARE	: Arilesteraz
Ark.	: Arkadaşları
AFR	: Akut faz reaktanı
CRP	: C- Reaktif protein
DHLA	: Dihidrolipoik asit
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
ESR	: Eritrosit Sediyasyon Hızı
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz antikorları
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HOCL	: Hipoklorid radikalini
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IAA	: İnsüline karşı otoantikorlar
ICA	: Adacık hücre otoantikorları
IL	: İnterlökin
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-1b	: İnterlökin 1-b
IVGT	: İntervenöz glukoz tolerans testine
IFN-a	: İnterferon alfa
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	: Malonilaldehit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NF- κB	: Nükleer faktör kappa b
OH ⁻	: Hidroksil Radikali

O_2^-	: Süperoksit Anyonu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ONOO	: Peroksinitrit
PCO	: Protein Karbonil Ürünü
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PON	: Paraoksonaz
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
PUFA	: Çoklu doymamış uzun zincirli yağ asitleri
SLE	: Sistemik Lupus Erimatozis
SOD	: Süperoksid dismutaz
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik paketi
TAS	: Total antioksidan durum
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör-a
TOS	: Total oksidatif durum
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabet gelişiminde β -hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek farklı patolojik süreçler söz konusudur. Birçok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen otoimmün bir hastalıktır (2). Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğun temelinde, insülinin etkisindeki yetersizlik, azalmış sekresyon veya insüline verilen doku yanıtında azalma yatmaktadır (1). Tip 1 DM regülasyonu ve hastalığa bağlı komplikasyonlar açısından risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır (1).

Diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (3). Bunlara ilave olarak hipergliseminin hem ROS üretimini arttırdığı hem de doğal antioksidan savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir (4).

Oksidatif hücre hasarı, sıklıkla hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücresel makromoleküllerdeki birtakım değişikliklerle ilişkilidir (5). Proinflamatuvar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri ve kompleman sistemi gibi çeşitli faktörler tarafından aktive edilebilen nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)-oksidaz sistemi, hücrede önemli bir reaktif oksijen türü kaynağıdır (6). Reaktif oksijen türleri, lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve endotelial ve parankimal hücrelerde DNA hasarı gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir (7). Serbest radikallerin verdiği zarara karşı ilk savunma hattı antioksidan sistemdir (8). Lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu antioksidanlar tarafından önlenir. İnsan vücudu, paraoksonaz gibi çok sayıda endojen antioksidan sisteme sahiptir (9). İnsanda 7. kromozomun q21–22 bölgesinde lokalize PON multigen ailesi; PON₁, PON₂ ve

PON₃ diye adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır (10). PON₁, hem PON hem de arilesteraz aktivitesine sahip, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Başlıca karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan serum PON₁ enzimi; organofosfatlar, arilesterler ve laktonlar dahil bir çok substrat üzerine hidrolitik etkiye sahip bir proteindir (11). HDL'ye bağılı olarak bulunur ve okside lipoproteinlerdeki lipid peroksitleri hidroliz eder (12).

Tip 1 DM hastalığı ülkemizde sık görülen hiperglisemi ve inflamatuvar bir sürecin olduğu bir hastalıktır. Artmış inflamasyon, sitokinler ve oluşan ROS vücudun oksidan yüklenmesine sebep olmaktadır. Oluşan bu oksidatif stres vücudumuzda endojen ve eksojen kaynaklı birçok antioksidan tarafından dengelenmektedir. Endojen antioksidan enzimlerden olan PON₁ ve ARE düzeylerinin yapılan birçok çalışmada ROS'un arttığı ve oksidatif stresin olduğu durumlarda düşük düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (7, 13, 14, 15, 16).

Bu çalışmanın amacı tip 1 diyabetli çocuk hastalarda serum PON₁, ARE ve MDA düzeylerini bir sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabet gelişiminde β -hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek farklı patolojik süreçler söz konusudur. Birçok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen otoimmün bir hastalıktır (2). Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğun temelinde, insülinin etkisindeki yetersizlik, azalmış sekresyon veya insüline verilen doku yanıtında azalma yatmaktadır (1).

Diyabet, yaşam biçimi değişiklikleri gerektiren, uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlara, fonksiyon kayıplarına yol açarak bireyin yaşam kalitesini azaltan, yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeniyle birey, aile ve toplumu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (17,18).

Tip 1 diyabet absöü insülin eksikliğiyle sonlanan, beta hücre hasarı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin hangi sebep veya sebeplere bağılı olarak oluştuğı tam olarak bilinmemesine rağmen, etyolojisinde bazı sebepler aydınlığa kavuşturulmuştur. Tip 1 diyabetin görülme sıklığı değışik coğrafik bölgelerde farklılıklar göstermekle birlikte Kuzey Avrupa ülkelerinde beyaz ırkta daha fazla görölmektedir. Her yaşta görölebilsede ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Tip 1 diyabetin görölməsi kızlarda ve erkeklerde 4-6 yaş arasında pik yapar, 6-8 yaş arasında kısmen azalır, 8-14 yaş arasında tekrar pik yapmaktadır. Kız ve erkek çocuklarda puberte döneminde tip 1 diyabetin görölmė sıklığının artması bu dönemdeki büyüme hormonunda artış nedeniyle insüline karşı zıt etki yapması ve insülin ihtiyacının ciddi bir şekilde artmasına bağlanmaktadır. Klinik olarak ortaya çıkışı genellikle akuttur. Günler içerisinde poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve yorgunluk gelişir. Ketozis de görölebilir. Çocukluk çağında en sık görölen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır. 10-15 yaş grubunda görölmė oranı daha

yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık %7-10 kadarını kapsar (19,27). Tip 1 diyabetin etyopatogenezinde rol oynayan çevresel faktörler (bazı virüsler, bakteriler, diyet, inek sütü, gluten ile aşırı beslenme), toksinler (streptozotocin, alloxan) etkisiyle genetik olarak yatkın bireylerde beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek son dönemde gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sonucu Tip 1 diyabet oluşmaktadır. Ailede tip 1 diyabet bulunması tip 1 diyabet oluşma riskini 10-20 kat artırmaktadır. Tip 1 diyabet ailesel geçiş oranı yüksek otoimmün bir hastalıktır. Ailesel geçişin yüksek olması nedeniyle, tip 1 diyabetli olan hastaların 1. derecedeki yakınlarının diyabet olmayan klinik şikayetlerinin ve hipergliseminin olmadığı preklinik dönemde diyabet açısından taramalarını gerektirmektedir (25,26). Daha önceden insülin bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya gençlikte ortaya çıkan diyabet terimleriyle tanımlanan bu diyabet şekli, pankreasın β hücrelerinin hücresel yolla otoimmün harabiyeti nedeniyle ortaya çıkar. β hücrelerinin immün harabiyetinin göstergeleri adacık hücre otoantikoları (ICA), insüline karşı otoantikolar (IAA), GAD (Glutamik asit dekarboksilaz) a karşı otoantikolar ve tirozin fosfatazlara karşı otoantikoları içerir. Açlık hiperglisemisi başlangıçta belirlendiği zaman kişilerin %85-90'ında bu otoantikoların bir veya genellikle daha çoğu bulunur (22,23,26,28,29,30,31).

Diyabetes mellitusun bu formunda, β hücrelerinin harabiyet hızı oldukça değişkendir. Bazı kişilerde hızlı olurken (özellikle bebek ve çocuklarda) diğerlerinde yavaştır (çoğunlukla yetişkinlerde). Bazı hastalarda özellikle çocuk ve gençlerde, ketoasidoz hastalığın ilk ortaya çıkışı olabilir. Diğerlerinde enfeksiyon veya diğer streslerin varlığında hızla ciddi hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilen orta derecede hiperglisemi vardır. Kalan diğerleri ise özellikle yetişkinler, yıllarca ketoasidozu engellemeye yetecek kadar rezidüel β hücre fonksiyonunu devam ettirebilirler. Tip 1 diyabetin bu formu görülen böyle kişilerin birçoğu yaşamak için insüline bağımlı hale gelirler ve ketoasidoz riski altındadırlar. Hastalığın daha sonraki evresinde, plazmadaki düşük veya belirlenemeyen miktarda C-peptide gösterilen hiç insülin salınımı yoktur veya gençlikte olur. Ancak herhangi bir yaşta hatta 80'li, 90'lı yaşlarda bile olmaktadır (24,26,28,29). İdiyopatik DM formunda bilinen etyoloji yoktur. Bu hastalarda kalıcı insülinopeni vardır ve ketoasidoza yatkındırlar. Ancak hiçbir otoimmünite kanıtı bulunmaz. Tip 1 Diabetes mellituslu hastaların sadece azınlığı bu sınıfa girmesine rağmen, bu sınıfa girenlerin çoğunluğu Afrika veya Asya kökenlidir.

Bu formda diabetes mellitusu olan hastalar ketoasidozdan dolayı çok sıkıntılıdırlar ve bu ataklar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği görülür. DM'nin bu formunda, β hücre otoimmünitesine ait immünolojik kanıt olmaksızın, güçlü bir genetik geçiş vardır ve HLA (Human Leukocyte Antigens) ile ilişkili değildir. Etkilenen hastalarda insülin replasman tedavisi için gereklilik doğabilir ya da doğmayabilir (26,28,29,31).

2.1.2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Diyabetes mellitus tanısı koymak için aşağıda sıralanan kriterlerden herhangi birinin bulunması yeterlidir (1):

1. Semptomlar + Rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

Diyabete özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması,

2. Semptomlar + Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl

Açlık plazma glukoz değerinin 126mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir)

3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat değeri ≥ 200 mg/dl

75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2.saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması.

4. HbA1C ≥ 6.5

Yukarıdaki dört kriterden herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşık hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır (32-34).

Karbohidrat metabolizmasındaki bozulma olayı, kesintisiz bir süreçtir ve öglisemi tablosundan diyabetes mellitus tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir (1).

Buna göre:

Normoglisemi : açlık kan glukoz değeri < 110 mg/dl

Hiperglisemi : açlık kan glukoz değeri > 126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı: açlık kan glukoz değeri 110-126 mg/dl şeklinde tanımlanmıştır.

Oral glukoz tolerans testi değerlendirilirken:

≤ 140 mg/dl : normal değer;

> 200 mg/dl : diyabetes mellitus;

140-199 mg/dl : bozulmuş glukoz toleransı olarak belirlenmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişiler, ileri dönemde aşıkar diyabetes mellitus hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Bunların arasında yılda %1,5 ila %7,3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır (1).

2.1.3. Tip 1 diyabetes mellitus patogenezi

Tip1 DM etyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmun faktörler rol oynamaktadır.

2.1.3.1. Genetik yatkınlık

Ailede diyabet varlığında diğer bireylerde diyabet riskindeki artış kalıtımın etkisini göstermektedir. Bu risk diyabetli hastanın kardeşlerinde %6, biri diyabetli tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50'dir (35-37). Tip1 DM insidansında ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar bulunuşu genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Diyabetin ortaya çıkışında tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili (polijenik) kalıtımla geçtiği düşünülmektedir. İnsan genomunda 20'den fazla bölge tip1 DM ile ilişkilidir, ancak bunların çoğunun diyabet gelişiminde katkıları büyük değildir (38).

Tip1 DM'nin kalıtımla ilgili olduğunun bir diğer kanıtı hastalığın, 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite antijenleri ile ilişkisinin olmasıdır. Kişide bazı HLA antijenlerinin bulunuşu diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırırken, bazılarının da bulunması engelleyicidir. HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında tip1 DM gelişim riski 2-3 kat, her ikisinin bulunuşunda 7-10 kat artar. DQ antijenindeki değişiklikler de diyabet çıkışını etkilemektedir. HLA-DQ B zincirinde 57. pozisyonda aspartik asitin homozigot yokluğu (non-Asp/non-Asp) tip1 DM gelişimi için relatif riski 100 kat artırır. Aspartik asitin heterozigot yokluğunda (non-Asp/Asp) homozigotlara göre risk daha azdır. alışmalar bir toplumda tip 1 diyabet insidansının o toplumda non-Asp allellerinin gen frekansı ile orantılı olduğunu göstermiştir. DQ alfa zincirinde 52 pozisyonunda arginin bulunuşu da tip1 DM için yatkınlık sağlar. Dolayısıyla DQ beta zincirinin 57. pozisyonu, DQ alfa zincirinin 52. pozisyonu HLA molekülünün kritik bölgeleridir ve T hücre reseptörlerine antijen prezantasyonunu engeller veya

kolaylaştırır. Beyazlarda DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5 koruyucudur (39).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın da birlikteliğiyle diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 DM'nin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir. Virüsler doğrudan sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek beta hücre hasarına yol açarlar (40). Kabakulak, Rubella, Sitomegalovirüs, Coxsackie ve Retrovirüs gibi enterovirüslerin tip1 DM'a yol açabileceği gösterilmiştir. Konjenital Rubella sendromlu hastaların %10-20'sinde enfeksiyondan 5-25 yıl sonra otoimmün diyabet görülmektedir. Süt çocuklarında 2 aydan sonra yapılan immunizasyon ile tip1 DM riskinde artış belirtilmişse de, diğer çalışmalarda aşılama ile tip1 DM arasında ilişki gösterilmemiştir (41). Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde durulmakta ve genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas beta hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğuna değinilmektedir (42). İnek sütünün beta hücrelerine karşı antijen olarak etki edebileceği belirtilmektedir. Kısa süreli (<3 ay) anne sütü alan ve erken inek sütüne başlayanlarda tip 1 diyabet sıklığının yaklaşık 1,5 kat arttığına işaret eden araştırmalara karşılık Finlandiya'da 1980 den sonra anne sütü verme süresi ve sıklığının artmasına rağmen tip1 DM insidansında yükselişin devam edişi bebek beslenmesi ve tip 1 diabet ilişkisini desteklememektedir (43). Diğer faktörler arasında nitrozaminden zengin (tütsülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesinin ve içme sularında bulunan nitrat içeriğinin tip1 DM ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (44). Toprakta düşük çinko düzeyi ile tip 1 diyabette artışın ilişkisi gösterilmiş ve çinkonun immün fonksiyon için gerekli olduğu belirtilmiştir. Tip 1 DM'lu hastaların %5-10 unda glutene duyarlı enteropati (Çöliak hastalığı) saptanması ve birçoğunda transglutaminaz antikorlarının gösterilmesi buğdayın tip 1 DM patogenezinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (45).

Avrupa'da çok uluslu bir çalışmada süt çocuğunda yapılan D vitamini suplemantasyonunun daha sonraki çocukluk döneminde tip 1 diyabet gelişimini önleyeceği, yine gebelikte alınan D vitamininden zengin morina karaciğer yağının, çocukta tip1 diyabet riskini azaltacağı belirtilmiştir (46,47). Psikolojik stresin tip 1 DM

ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşan stres durumunun diyabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (48).

2.1.3.3. Otoimmünite

1970'li yıllardan beri tip 1 DM'nin otoimmün etyopatogenezi olduğu bilinmektedir. Beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi ve immunosupresif tedaviye duyarlılığı patogenezi destekleyen bulgulardır (49). İnsülitis'in başlıca göstergeleri adacık hücre antikoları (ICA), insülin antikoları (IAA), protein tirozin fosfataza karşı antikolar 1A-2 antikoları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikoları (GADA)'dır. Yeni tanı konan diyabetlilerde ayrıca %80 oranında GAD antikoları, %30-40 oranında spontan insülin antikoları saptanmaktadır. Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 DM'un Hipotiroidi, Graves Hastalığı, Otoimmün Poliglandüler Sendrom I ve II, Pernisyoz Anemi, Addison ve Çöliak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir (50).

Tip 1 diyabetin ortaya çıkışı çeşitli evreler halinde gösterilebilir. Genetik yatkınlık dönemi HLA tiplerinin tayini ile belirlenebilir. Herhangi bir zamanda çevresel tetikleyici etmenler otoimmün olayı başlatır ve pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti (=insülitis) gelişir. İnsülitis periferik kanda otoantikorların (ICA, IAA, GADA, IA-2) gösterilmesiyle saptanabilir. Zamanla intravenöz glukoz tolerans testine (IVGTT) insülin yanıtı azalır, bunu izleyerek OGTT'ye yanıtlar bozular (glukoz intoleransı). Bu dönemde açlık glukozu yükselmektedir (glukoz>110mg/dl ve OGTT ye 2. saat yanıtı >140mg/dl), ancak klinik diyabet düzeyine (açlık glukoz >126mg/dl, OGTT ye 2. saat yanıtı >200 mg/dl) henüz gelmemiştir. Nihayet beta hücre kitlesinin %80 inin kaybıyla klinik diyabet gelişir. Klinik diyabetin başlangıcında glukagona C-peptid yanıtlarıyla gösterildiği gibi beta hücre yedeği henüz tümüyle kaybolmamaktadır. Sonuçta beta hücre yedeğinin tamamen harabiyeti ile uyarıya C-peptid yanıtları da kaybolur ve tam insülin eksikliği gelişir (51).

Tip 1 DM'li hastalarda antikor oluşumuna yol açtığı bilinen antijenler; pankreatik siyalokonjugatlar, insülin, glutamat dekarboksilaz, sığır serum albümini,

karboksipeptidaz H, beta hücre transporteri, 37, 38, 40, 52 ve 69 kd adacık hücre proteinleridir (35-37).

2.1.4. Tip 1 diyabetes mellitus'te klinik bulgular

İnsülin anabolik bir hormondur. İnsülin salınımına cevap olarak periferde glukoz kullanımı ve glikoliz artar. Glikojen, yağ ve protein formunda enerji depolanmasını sağlar. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferde glukoz kullanımının azalmasıdır. Glukoneogeneze yakıt sağlamak amacı ile periferik kaslarda protein yıkımı başlar. Bunun sonucunda halsizlik ve zayıflama semptomları oluşur. Noktüri nedeni ile uyku bozuklukları da başlayabilir ve halsizlik oluşmasına katkıda bulunur. Polifaji, kilo kaybı, lense glukozun difüzyonu sonucu hafif şişmeden kaynaklanan görme bozukluğu, serum glukoz yükselmesi dolayısı ile meydana gelen osmolalite artışı yüzünden letarji gelişir. Osmolalite 340 mOsm' un üzerine çıktığında stupor ve koma tablosu gelişir (52).

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (53). Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Glukozun geri emilimi için böbrek eşiği 180 mg/dl'dir ve aşıldıktan sonra osmotik diürez, bu yolla da klasik semptomlar olan poliüri ve kompansatuar polidipsi ortaya çıkar. Çocuk ve adölesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (53-55). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (54,55). Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurumaktadırlar. Adölesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (56).

Yeni tanı tip 1 DM'li olgularının %15-40'ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. (53,54). Yeni tanı tip 1 DM'li olguların %30-60'ı

ortalama 1–6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyona evresine girmektedir ve bu dönem *balayı dönemi* olarak adlandırılmaktadır (57). Daha belirgin insülin eksikliğinde hem karbohidrat hem de yağ metabolizmasında bozukluklar belirgin hale gelir ve diyabetik ketoasidoz gelişir. Epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu gibi insülin antagonisti hormonların salgılanması ile lipoliz hızlanır, yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşümü artar (betahidroksibütirat, asetoasetat ve aseton). Keton cisimlerinin oluşum hızı renal klirens hızını aştığında birikim metabolik asidozla sonuçlanır ve kan pH'sı 7,3'un altına, HCO_3^- ise 15'in altına düşer, anyon açığı artar. Keton cisimlerinin idrarda atılımı ile osmotik diürez hızlanır. Keto bulantı ve kusmaya yol açtığından sıvı alımı kısıtlanır, bu da dehidratasyonun artmasına katkıda bulunur. Semptomların süresi genellikle 4 haftadan azdır. Hastaların yaklaşık %25'i ketoasidoz tablosu ile başvururlar (58,59). Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının ilerleyici olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (55).

2.1.5. Tip 1 diyabetes mellitus'un belirtileri

1. Keton Cisimlerin üretilmesi sonucu

- Bulantı
- Yorgunluk
- Karın ağrısı
- Kilo kaybı
- Derin solunum
- Aseton kokusu
- Baygınlık hissi ve dalgınlık

2. Kan şekeri yüksek olması sonucunda

- İdrara çıkmada artış
- Sıvı kaybı
- Susama ve ağız kuruluğu
- Çok idrar yapma
- Çok su içmek

- Zayıflama
- İştahın artması

2.1.6. Tip 1 diyabetes mellitus'un komplikasyonları

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1) Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetin uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Altta yatan otoimmün fonksiyon bozukluğuna, tedavi rejimine ve hiperglisemi süresine bağlı olarak endokrin (otoimmün tiroidit ve adrenalitis) ve endokrin dışı (eklem hareket kısıtlılık sendromu, pubertal gecikme, boy kısalığı, hepatomegali, cilt komplikasyonları vb.) patolojilerin görülme sıklığı da yüksektir (58,59). Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

2.1.7. Tip 1 diyabetes mellitus'ta tedavi

Çocuklarda diyabet yönetimi, psikolojik destek, hastaların eğitimi ve medikal tedavi gibi öğeleri içeren; birçok bölümün takibini gerektiren bir süreçtir. Tedavideki amaçlar:

1. Poliüri, polidipsi ve polifaji gibi semptomların kontrol altına alınması
2. Diyabetik ketoasidozun ve hipogliseminin önlenmesi
3. Uzun dönem diyabet komplikasyonlarının önlenmesi
4. Normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıyla birlikte obesitenin önlenmesi
5. Psikolojik sorunların önlenmesidir.

Tedavinin dört önemli basamağı vardır. Bunlar:

- a. İnsülin tedavisi
- b. Beslenme planı
- c. Egzersiz
- d. Eğitim.

Tedavi ekip işidir ve bu ekip, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır.

2.1.8. Glikolize hemoglobin (HbA1c)

DM 'li hastalarda uzun vadeli glikoz kontrolünü takip etmek için HbA1c ölçümü gereklidir. HbA1c retrospektif olarak plazmadaki total glikoz değeri hakkında bilgi verir. Glikozile hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle yaygın kullanımı vardır. Fakat HbA1c diyabet tanısı koymak için yeterli değildir. Glikozile hemoglobin düzeyi önceki 6-8 haftalık kan glukoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar çünkü glikolize hemoglobin değeri günden güne kan glukoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez. HbA1c nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir çünkü HbA1c deki %1 lik yükselme ortalama kan glukoz düzeyinde %25-35 mg/dl'ye karşılık gelir (60).

2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir atomun yörüngesinde bulunan elektrik yüklü moleküllerdir (61,62). Serbest radikallerin elektronları etrafta başka bir elektron bulup

eşleşmeye çalışmaktadır. İlk reaksiyonda serbest radikalın nötrleşmesine rağmen bu olayda ortaya çıkan diğer bir serbest radikal olayın zincirleme olmasını sağlamaktadır (61).

ROS tanımı serbest radikalleri de içeren tüm yüksek reaktif oksijen içeren molekülleri anlatan bir terimdir. ROS çeşitleri hidroksil radikali (OH^-), süperoksid anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO), tekli oksijen, hipoklorid radikalini (HOCL) ve çeşitli lipit peroksitlerini içermektedir (61, 63).

Tüm bunlar membran lipitleriyle, nükleik asitlerle, protein-enzim ve diğer küçük moleküllerle tepkimeye girmeye meyillidir ve bu tepkimeler hücre hasara yol açmaktadır (61). ROS organizmalar tarafından hücre içinde mitokondriyal elektron transport zincirinde (ETZ), hücre dışında özellikle de fagositler tarafından oluşturulur (62). Çoğu oksidanlar; hücrelerin oksijenin yaklaşık %90'ını kullandıkları normal aerobik metabolizma sonucu ETZ'de, oksidazlar ile tek elektron transferinde, yabancı proteinlerin denatüre edildiği bakteri ve virüslerin öldürüldüğü fagositoz mekanizmasındaki oksidatif yanma ile ve ksenobiyotik mekanizma ile oluşur. Bu nedenle metabolizmayı hızlandıran egzersiz, kronik inflamasyon, enfeksiyonlar, allerjene maruziyet, ilaç ve sigara gibi toksinlere maruziyet, kirlilik, iyonize radyasyon ve diğer hastalıklar vücudun oksidan yüklenmesine sebep olabilir (61,63).

Serbest radikaller ayrıca moleküldeki bağların hidrolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla oluşabilir (61). ROS vücutta; lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir (64). Organizmada serbest radikallerin ortamda oluşum hızı ile bunların temizlenme hızı bir denge içerisinde. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden zarar görmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortamdaki temizlenme hızında bir azalma olması bu dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum '**Oksidatif stres**' olarak adlandırılır. Yüksek ya da dengesiz miktarda ROS lipid peroksidasyonunu artırır, oksidatif strese yol açar bu da çeşitli metabolik fonksiyon bozukluğuna, DNA'yı içeren biyolojik moleküllerin hasarına ve geniş bir hastalık çeşitlemesinin patogeneğinde yer alır (13, 61,65).

2.2.1. Reaktif oksijen türleri

1 - Radikaller:

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksil radikal (OH^-)

Alkoksil radikal (LO^-)

Peroksil radikal (LOO^-)

2 - Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipid hidroperoksit ($LOOH$)

Hipoklorik asit ($HOCL$)

3 - Singlet oksijen

2.2.1.1. Süperoksit (O_2^-)

Bu radikalin moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan O_2^- mitokondriyal ETZ'de redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilir. O_2^- radikal olmakla birlikte kendisinin direkt zararlı etkisi yoktur. Asıl önemli olan H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (66).

2.2.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

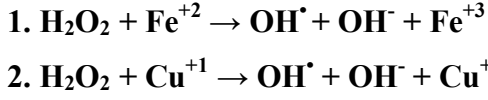
H_2O_2 , O_2^- 'in süperoksit dismutaz (SOD) ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak oluşmaktadır. H_2O_2 aslında radikal değildir. O_2^- 'in ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşarak burada O_2 ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan OH^- oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. H_2O_2 serbest demir (Fe^{+2}) ile reaksiyona girerse demir okside olurken (Fe^{+3}) oluşur (66).

2.2.1.3. Hidroksil radikali (OH^-)

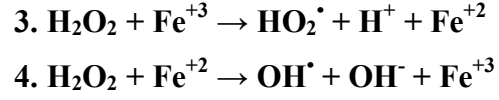
Hidroksil bilinen en reaktif radikaldir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile hidrojenin birleşmesinden oluşur (66). H_2O_2 'nin tek elektronla indirgenmesi ile OH^- radikali oluşur ve reaksiyon vücutta OH^- radikalin önemli kaynağıdır. OH^- radikalinin hücre içinde diffüze olarak nükleusa geçme olasılığı azdır.

Olası mekanizma membranı kolayca geçebilen H₂O₂'in nukleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikallerini oluşturmasıdır (66).

Haber-Weiss Reaksiyonu



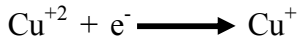
Fenton reaksiyonu



2.2.1.4. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit, nitrit oksid sentaz (NOS) olarak bilinen sitozolik bir enzimin aktivitesi ile oluşur. Oksijen bağlanan bölgeye kompetatif bağlanarak direkt olarak sitokrom oksidazın inhibisyonu ile hücre solunumu düzenler. NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranarak lipid peroksidasyonunda koruyucu görev alır. Buna karşın O₂⁻ düzeylerinin arttığı durumlarda O₂⁻ ile reaksiyona girerek bir prooksidan olan peroksinitrit (ONOO) oluşturur (66).

2.2.1.5. Geçiş metalleri



gibi bir elektronun alınması ve verilmesi durumlarında serbest metal iyonları radikal reaksiyonlarını hızlandırır. Lipid hidroperoksitlerin parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu katalize ederler. Böylece daha az zararlı radikalleri daha zararlı radikallere dönüştürürler (66).

2.2.1.6. Singlet (tekli) oksijen (O₂)

Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik moleküldür. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (63).

2.2.1.7. Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu; serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır. Normalde, düşük düzeyde tüm hücre ve dokularda meydana gelir. Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler, membran

fosfolipidlerinin yapısında bulunan çoklu doymamış uzun zincirli yağ asitleri (PUFA), araşidonik asit ve dekosheksaenoik asittir. Hücre membranında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona sebep olabilir. İlk önce yağ asidi parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Ortamda bulunan hidrojen atomları ile lipid peroksiller reaksiyona girerek lipid hidroperoksitleri oluşturur. Lipid peroksitler daha sonra malondialdehid ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Oluşan bu yıkım ürünleri DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar ancak spesifik değildir. MDA peroksidasyonun son ürünüdür (65,66).

Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar.
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler, DNA'yı tahrip ederler.
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin, dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler.
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar, trombosit agregasyonunu arttırırlar.
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar.
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (63).

2.3. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma

Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerinin hedef dokularda yapacaklarını önleyen, geciktiren veya meydana gelen hasarın tamirinde görev alan maddelerdir (67).

İnsan vücudu hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı korumak için yüksek oranda gelişmiş bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu antioksidan sistem diyetle alınan vitaminlere, minerallere ayrıca endojen antioksidan bileşenlerin üretimine dayalıdır (61). ROS'un zararlı etkileri enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ile dengelenir (67). Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz, katalaz, paraoksonaz ve glutatyon peroksidaz, non-enzimatik antioksidanlar ise vitamin E (alfa-tokoferol, Vit E), vitamin C (askorbik asit, Vit C), vitamin A (β -Karoten, Vit A), selenyum, transferin ve laktoferrindir. Antioksidanlar sıklıkla intrasellüler bazen de ekstrasellüler olabilirler.

Serbest radikal ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucunda oksidatif stresin artabileceği, DNA dizisinde kırıklar oluşturarak kansere ve diğer pek çok hastalığa neden olabileceği bilinmektedir (61, 67).

Çok çeşitli bileşenleri içeren antioksidan sistem enteraktif ve sinerjistik olarak çalışarak serbest radikalleri nötralize ederler (61). Antioksidanlar ayrıca süpürücü (scavenger) ya da koruyucu (preventive) olarak da sınıflanabilir (61). Vit C'nin ekstrasellüler sıvılarda bulunan, suda eriyebilen en önemli antioksidan olduğu düşünülmektedir. Vit C, ROS'u daha lipit peroksidasyonu başlamadan likit fazda nötralize etmektedir. Vit E yağda eriyebilen major bir antioksidandır, en etkili zincir kırıcı antioksidandır ve membranda bulunan yağ asitlerini peroksidasyondan korur. Beta karoten ve diğer karotenoidlerin antioksidanları yağdan zengin dokulardan korumayı sağladıklarına inanılır. Tam tahıllı ve yüksek kaliteli meyve ve sebzeler Vit C ve karotenoidlerin, saf elde edilmiş ve korunan bitkisel yağlar da Vit E'nin ana kaynaklarıdır. Fitokimyasal ya da fitogida olarak bilinen bitkisel kaynaklı çoğu maddenin antioksidan etkinliği vardır. Flavonoidlerin antiinflamatuvar, antialerjik, antiviral, yaşlanma karşıtı ve antikarsinogenik etkileri gösterilmiştir. Fitogidaları almanın en iyi yolu taze meyve ve sebzeleri içeren bir diyet uygulamaktır (61).

Antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz, katalaz, paraoksonaz, süperoksit dismutaz oksidatif toksik ara ürünleri metabolize ederler ve optimum katalitik etkinlik için mikro düzeyde alınan selenyum, demir, bakır, çinko, kalsiyum ve manganez gibi kofaktörlere ihtiyaç duyarlar (61, 68). Suda çözünebilen diğer önemli bir antioksidan glutatyonudur. Glutatyon lipit peroksidaz gibi ROS'ları direkt inhibe eder ve ksenobiyotik metabolizmasında önemli rol alır. Lipoik asit ve onun zayıf hali dihidrolipoik asit (DHLA) hem yağ hem de su kaynaklı serbest radikalleri yakarlar ve evrensel antioksidanlar olarak tanımlanırlar (61). Koruyucu antioksidanlar yeni ROS oluşumunu engelleyen proteinlerdir. Bu gruptaki; albümin, seruloplazmin, ferritin, miyogloblin, transferin, laktoferin, metalloproteinin serbest demir ve bakır iyonlarını bağlayarak oksidatif reaksiyonlardan korurlar ve antioksidan işlev görürler (61).

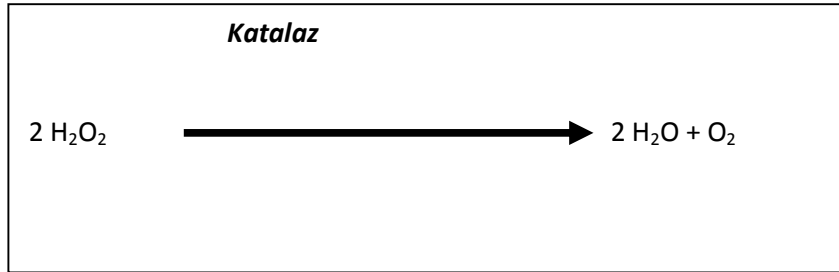
2.3.1. Vücutun önemli antioksidan sistemleri

Tablo 1. Antioksidan Savunma Sistemi

Enzimatik Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar
Katalaz, Paroksonaz	N-asetilsistein, Deferoksamin
Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz	Allopürinol, Probakol, Penisilamin
	Butil Hidroksitoluen
Scavenger Antioksidanlar	Preventive Antioksidanlar
Vit C, Vit E Vit A,	Transferin, Albümin,
Tiyoller, Ürik asit, Flavanoidler, Ko enzimQ	Seruloplasmin, Ferritin

2.3.1.1. Katalaz ve Peroksidaz

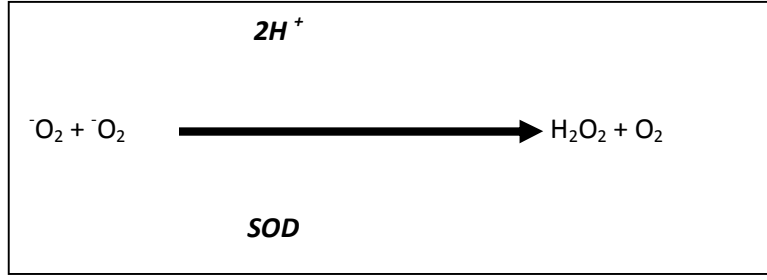
SOD enzimi aktivitesi sonucunda meydana gelen H_2O_2 , katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir (64,66). Peroksidazlar da katalaz enzimiyle aynı özelliklere sahiptir (64).



Şekil 1. Katalaz enzimi reaksiyonu

2.3.1.2. Süperoksit dismutaz (SOD)

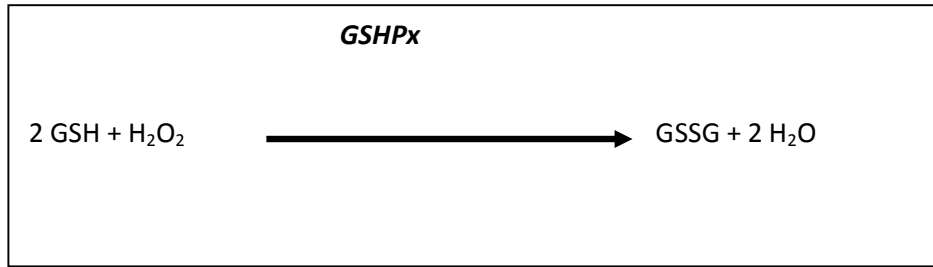
Metalloprotein olan SOD bir O_2^- molekülünü O_2 molekülüne yükseltgeyip, diğer O_2^- molekülünü H_2O_2 'e indirgeyerek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Mitokondride, sitozolde ve vasküler endotelde lokalize 3 tür SOD vardır. Tüm aerobik organizmaların SOD içerdiği belirlenmiştir (64,66).



Şekil 2. SOD enzimi reaksiyonu

2.3.1.3. Glutasyon ve glutasyon peroksidaz (GSHPx)

Glutasyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. GSHPx enzimi, indirgenmiş glutasyon (GSH)'u, oksitlenmiş (GSSG) hale dönüştürmektedir (64,66). Glutasyon aynı zamanda hücre içinde O_2 , O_2^- ve OH^- gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir (64).



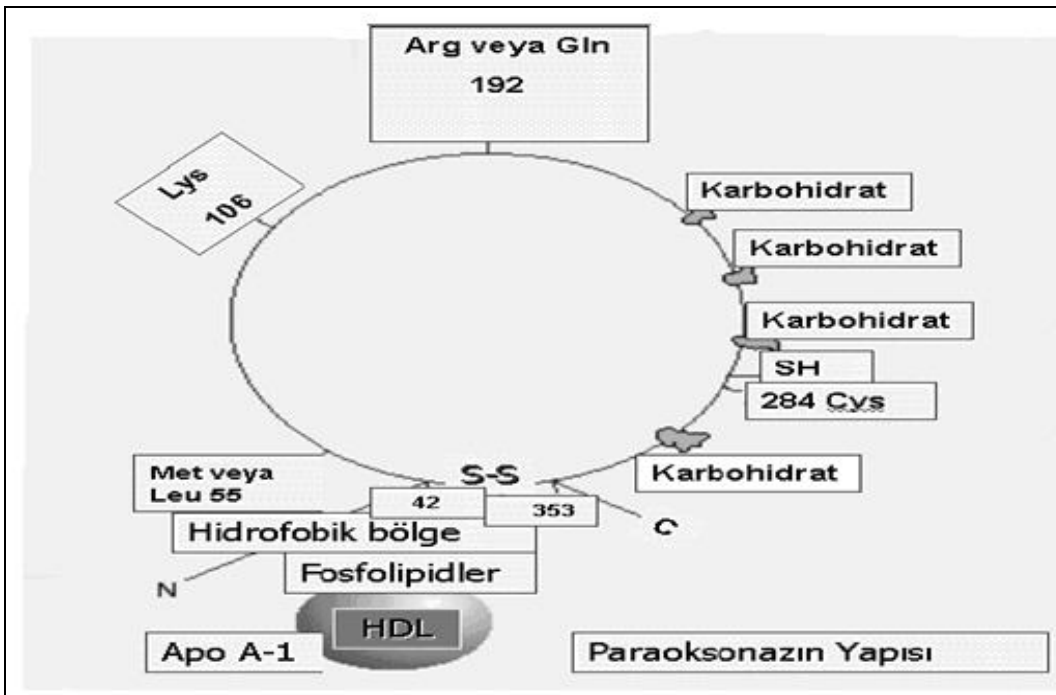
Şekil 3. GSHPx enzim reaksiyonu

2.3.1.4. Paraoksonaz

PON enzimi ilk olarak böcek ilacı olan parathionun toksik metaboliti paraoksonu hidrolize edebilme özeliğinden dolayı organofosfor zehirlenmesine karşı koruyucu özelliği ile tanımlanmıştır ve bu özeliğinden dolayı paraoksonaz adını almıştır. İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından bulunan enzim sonra insan serum paraoksonazı olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıllarda bu enzim hakkında oldukça fazla sayıda araştırma yapılmış olup sahip olduğu fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü hakkında ilerlemeler kaydedilmiştir. Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz olan PON, hem ARE (E.C.3.1.1.2) hem de PON (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip bir enzimdir (7,14).

PON gen ailesi insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda 7q 21.3–22.1 bölgesinde bulunan gen tarafından kodlanmaktadır ve birbirleriyle bağlantılı PON₁, PON₂ ve PON₃ şeklinde üç gruptan oluşmaktadır (10,69).

İnsanda karaciğerden sentezlenip kana karışan PON₁, 43 Kda moleküler ağırlığına sahip 354 aminoasitten oluşan bir protein olup serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin apoprotein A-1'ine hidrofobik N-terminal kısmıyla sıkıca bağlıdır ve HDL'nin parçası gibi görünür. PON₁ insan vücudundaki serbest radikal temizleme sisteminin endojen antioksidan bir elemanıdır. PON₁ enzimi düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i oksidasyondan koruma, in vivo ve in vitro lipit peroksit birikimini önlemesi özelliklerinin yanı sıra hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip bir antioksidandır. PON₁ karaciğer dışında ayrıca böbrekler, beyin, kalp, ince bağırsak ve akciğerde de bulunmaktadır. Çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON₃ düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilişkilidir. Serumda saptanamayan ancak beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok dokuda eksprese olan PON₂'nin pek çok mRNA formu vardır. Serum PON₃ seviyelerinin çok düşük olması ve PON₂'nin serumda bulunmaması nedeniyle şimdiye kadar sadece PON₁ üzerine geniş klinik çalışmalar yapılmıştır (70,71).



Şekil 4. İnsan serum paraoksonaz enziminin yapısı

Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişiklik molekülün 192. ve 55. pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanmaktadır (72-74). PON₁ aminoasit polimorfizmi 55. pozisyonda (lösin/ metionin, L/M) diğeri ise 192. pozisyonda (glutamin/arjinin, Q/R) olarak bulunmaktadır (70).

İnsan PON₁ 192 Q/R polimorfizmi için yapısal olarak arjinin varlığı yüksek PON₁ aktivitesi (B tipi alloenzim-R), glutamin varlığı düşük PON₁ aktivitesi (A tipi alloenzim- Q) gösterirken, 55 L/M polimorfizminde ise; MM homozigot bireylerde LL homozigot bireylere göre paraoksone karşı daha düşük PON₁ aktivitesi bulunmaktadır. PON₁ geninin 55 (L/M) pozisyonunda olan polimorfizmi, 192 (Q/R) polimorfizmine göre PON₁ aktivitesini daha az etkiler (70,71).

PON₁ aktivitesi polimorfizmleri bireyler arasında farklılıklar gösterir. PON₁ aktivitesini polimorfizme bağlı olarak paraoksonun hidrolizi belirler. İnsan serum PON₁ aktivitesi cinsiyet ve yaşa bağlı değişiklik göstermez. PON₁ aktivitesinin ve düzeyinin diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik durumlarında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Artmış oksidatif stresin eşlik ettiği diyabet, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklarda azalmış PON₁ aktivitesi tespit edilmiştir (75).

2.3.1.5. Arilesteraz

ARE enzimi PON ile aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan, lipofilik antioksidan özelliklere sahip olan esteraz grubu bir enzimdir. PON₁'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine rağmen ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir (72,76,77).

ARE, PON gibi aktivitesi için kalsiyum gerektiren aromatik esteraz grubu bir enzimdir. ARE aktivitesi için substrat olarak en sık fenilasetat kullanılmasına rağmen diğer bir çok aromatik esterleri (o-p-nitrophenylacetate, beta-naphthylacetate, vinylacetate ve thiophenylacetate) hidrolize etme özelliği vardır (78).

2.3.1.6. Malondialdehit

MDA, üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak MDA artar, ancak spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilmektedir (66).

Malondialdehit, membranlarda çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olarak esneklik kaybı, iyon transportu, enzim aktivitesinde bozukluklar ve hücre yüzey determinantlarının agregasyonu gibi pek çok patolojiye yol açar (79-81). MDA, non-enzimatik oksidatif lipid peroksidlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. İki'den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otoksidasyonu veya eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksidler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmaktadır. Lipid peroksidasyonu tepkimelerinin son ürünlerinden olduğu için, MDA ölçümü ile peroksidasyon değerlendirmesi yapılabilmektedir. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması nedeniyle reaksiyonların çoğu zara bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksid radikaller ve aldehitler, zar komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olur. Zar reseptörleri ve zara bağlı enzimleri inaktive ederek zar proteinlerinde de ciddi hasar meydana getirebilirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler de oksidasyona uğrayabilir ve bu okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık edebilir (82).

2.4. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur . Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (3).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan OH. Radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen

transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir . T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin beta hücrelerine toksik etkilerini de serbest radikaller aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Diyabet oluşturulan rat deney modellerinde oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen 8-OHdG (8-hidroksi deoksiguanozin) düzeylerinde de artış gözlenmiştir. Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkübe edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir (3).

Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü *invivo* çalışmalar ile de desteklenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diyabet oluşturmak için kullanılan N- nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin, oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diyabeti başlattığı düşünülmektedir. Araştırmacıların bulguları, vasküler komplikasyonları olan diabetik hastalarda, hem LDL'nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda, hiperglisemiye bağlı artışlar olduğunu göstermektedir. Diyabetik olgularda, lipidlere ilave olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjiyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diabetik komplikasyonlar gelişmektedir (3).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24.05.2012 tarihli ve 3 nolu oturumunda onay alınmış olup, çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubu için ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji bölümünde tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte olan hastalar arasından çalışma sırasında laboratuvar bulgularına göre ketoz ya da ketoasidoz saptanmayan hastalar çalışma grubunu oluştururken, her bir hasta için aynı cinsiyet ve benzer yaşta olan sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu.

Kontrol grubuna dahil edilen çocuklar çalışma sırasında enfeksiyona ait öykü ve klinik bulguları saptanmayan, kronik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir medikal tedavi almayan, normal fizik muayene bulgularına sahip olan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocukların fizik muayeneleri yapıldı. Boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Her iki gruptaki çocuklardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler biyokimya ve hemogram tüplerine konuldu. Serum TG, kolesterol, HDL, LDL ve HbA1c düzeyleri hemen ölçüldü. İkinci biyokimya tüpüne konulan venöz kan örneği 3500xg'de 5 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar - 80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Dondurulan serum örnekleri bir gece +2 °C'de erimeye bırakıldı. Çözünen serum örneklerinde PON₁, ARE ve MDA düzeyleri ölçüldü.

Serum PON₁ aktiviteleri, dietil-p-nitrofenilfosfatın (Sigmoid Co, UK) substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik metotla ölçüldü. ARE aktivitesi ölçümü için fenilasetat (Sigma Co, UK) substrat olarak kullanıldı ve oluşan fenolün 270 nm'deki absorbansının ölçülmesiyle ARE aktivitesi belirlendi. PON₁ ve ARE aktivitelerinin hesaplanmasında molar absorbtivite katsayıları (sırasıyla 17100 M⁻¹ cm⁻¹ ve 1310 M⁻¹ cm⁻¹) kullanıldı. PON₁ aktivitesi için bir ünite; 1nmol 4-nitrofenol/ mL serum/dk, ARE aktivitesi için ise 1nmol fenol/mL serum/dk olarak tanımlandı.

MDA ölçümü için serum örnekleri 95°C'de tiyobarbitürik asit ile inkübe edildi. Meydana gelen pembe renkli serum örneğindeki MDA düzeyi 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Kullanılan Reaktifler:

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS): %8.1

Asetik asit: %20, pH: 3.5 (NaOH ile ayarlandı)

Tiyobarbitürik asit: %0.9

n-Butanol/Piridin (15/1) V/V

Standart: 1.1.3.3 tetraethoxypropane'den 200 µmol/L konsantrasyonunda stok standart çözeltisi hazırlandı. Stok standarttan seri dilüsyon yapılarak değişik konsantrasyonlarında standart çözeltileri elde edildi. Bu çözeltiler standart olarak kullanıldı.

Deneyin Yapılışı: Deney gününe kadar -80°C'de saklanan hasta serumlarının +4°C'de bir müddet bekletilerek iyice çözünmesi sağlandı ve numuneler kullanıma uygun hale getirildi. Isıya dayanıklı, kapaklı cam tüplere Tablo 3.3'deki pipetlemeler yapıldı.

Tablo 2. MDA tayini

Reaktifler	Numune	Standart	Kör
SDS %8.1	200 µL	200 µL	200 µL
Asetik Asit %20	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Tiyobarbitürik asit %0.9	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Numune	100 µL	-	-
Standart	-	100 µL	-
Distile su	700 µL	700 µL	800 µL

Tüm tüplerin kapakları kapatıldı, vortekslendi ve sıcaklığı 95°C'olan su banyosunda 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler soğuk su altında soğutuldu. Daha sonra her bir tüpün süpernatantından 600 µL alınarak karşılık gelen ependorflara aktarıldı. Her bir ependorfa aşağıdaki pipetlemeler yapıldı.

Distile su	150 µL	150 µL	150 µL
n-Butanol/Piridin	750 µL	750 µL	750 µL

Ependorflar vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra. 1250 g'de 10 dakika santrifuj edildi. Oluşan fazlar karıştırılmadan üst fazdan 200 µL alınarak tüm kuyucuklara pipetlendi. ELISA mikroyokuyucusunda numune ve standartlar köre karşı 532 nm

dalga boyunda okutuldu. serum MDA konsantrasyonu $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü (referans: Ohkawa H, Ohishi N, K Y. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem., 1979, 95: 351-358).

Yeterli olgu sayısı PON_1 , ARE ve MDA sonuç ölçümlerine göre hesaplandı. ARE için daha fazla olgu gerektiğinden örneklem hesabında ARE düzeyi baz alındı. Daha önceki çalışmalarda bakılan serum ARE düzeyleri sağlıklı bireylerde ortalama $21,4 \pm 4,3 \text{ U/mL}$, hastalarda $14,8 \pm 6,1 \text{ U/mL}$ bulunmuştur (16). Alfa yanılma payı %5, standart sapma 6 U/mL , ortalamalar arasındaki fark önemlilik derecesi 4 U/mL alındığında, sağlıklı çocuklar ve tip 1 DM tanılı hastalarda serum ARE düzeylerini %90'lık bir güç ile hesaplamak için çalışma ve kontrol grubunda 49'ar kişi (toplam 98) yeterlidir.

Hasta ve kontrol grubundan serum PON_1 , ARE, MDA, HDL, LDL, TG, VKİ ve HbA1c düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundakilerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vki, TG, LDL, HDL, kolesterol, HbA1c, PON_1 , ARE ve MDA düzeylerinin oranları birbirleriyle karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 15 paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov Smirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık için Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ 'in istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 62 tip 1 DM tanılı hasta ve 62 sağlıklı çocukla tamamlandı. Olguların 28'i (%45,2) kız, 34'ü (%54,8) erkekti. Çalışma grubunda yaş ortalaması 11,2±3,2 yıl iken, kontrol grubunda 10,6±3,5 yıl idi. Çocukların takvim yaşı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p:>0,05).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların vücut ağırlığı, boy ölçümü ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması tablo-3'te gösterildi. Çalışma grubunda vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve VKİ değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulundu (p>0,05).

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunda vücut ağırlığı, boy ve VKİ

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Vücut ağırlığı (kg)	37±12,3	35,4±13,2	0,494
Boy (cm)	142,1±16	136,6±17,3	0,114
VKİ (kg/m²)	17,8±2,6	18,2±3,3	0,425

Çalışma ve kontrol grubundaki serum kolessterol, TG, HDL, LDL ve HbA1C düzeyleri tablo 4'te gösterildi. Çalışma grubunda HDL, LDL, kolessterol ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken, TG düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p:>0,05).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunda serum HDL, LDL, TG, Kolessterol ve HbA1c düzeyleri.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
HDL	59,3±16,2	49,3±14,9	0,001
LDL	104,2±37	92±23,2	0,030
KOLESTEROL	162,6±41,6	143,4±27,7	0,003
TG	91,2±59,3	93,9±49,6	0,429
HbA1c	11,6±3,7	5,9±1,4	0,000

Çalışma ve kontrol grubunda serum ARE, MDA ve PON₁ düzeyleri tablo-5'te gösterildi. Çalışma grubunda serum ARE düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken (p: 0,000), PON₁ ve MDA düzeylerinde farklılık saptanmadı (p:>0,05).

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda serum ARE, PON₁ ve MDA düzeyleri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
ARE (U/ml)	64,7 ± 16,1	80,7 ± 19,8	0,000
PON₁ (U/ml)	137,7 ± 93,8	146,8 ± 86,1	0,352
MDA (µmol/L)	0,759 ± 0,5	0,735 ± 0,5	0,923

Çalışma grubunda cinsiyete göre serum ARE, PON₁ ve MDA düzeyleri tablo-6'da gösterildi. Belirtilen parametreler bakımından iki cinsiyet arasında farklılık yoktu (p:>0.05).

Tablo 6. Çalışma grubunda cinsiyete göre serum ARE, PON₁ ve MDA düzeyleri

	Kız (n:28)	Erkek (n:34)	p
ARE (U/ml)	64,6 ± 16,9	64,8 ± 15,7	0,952
PON₁ (U/ml)	141,7 ± 95,1	134,5 ± 94,1	0,765
MDA (µmol/L)	0,65 ± 0,48	0,84 ± 0,52	0,146

Çalışma grubunda serum ARE düzeyi ile korelasyon gösteren parametreler Tablo-7'de gösterildi. Serum ARE düzeyi ile PON₁, HDL, TG ve kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,05).

Tablo 7. Çalışma grubunda serum ARE düzeyi ile korelasyon saptanan parametreler

Parametre	r	p
PON₁ (U/ml)	0,377	0,003
HDL	0,383	0,002
TG	0,271	0,033
KOLESTEROL	0,282	0,026

Çalışma grubunda hastaların ortalama diyabet süresi 2,6±1,9 yıl idi. Çalışma grubunda diyabet süresi ile laboratuvarında çalışılan parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Organizmada serbest radikallerin ortamda oluşum hızı ile bunların temizlenme hızı bir denge içerisinde. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden zarar görmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortamdaki temizlenme hızında bir azalma olması bu dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum '**Oksidatif stres**' olarak adlandırılır (61, 65).

Kıss ve ark. tarafından yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 37 takipli SLE ve 30 sağlıklı gönüllü üzerinde serum lipit parametreleri, PON₁, ARE düzeyleri çalışılmıştır. Gruplar arasında lipit parametreleri açısından fark saptanmamıştır. SLE tanılı hastalarda serum PON₁ düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu, serum ARE düzeylerinin ise sağlıklı kontrol grubu ile aynı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (83).

Yıldırım ve ark. tarafından acil servise multi travma nedeniyle başvuran 64 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; serum PON₁, ARE, MDA, total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri karşılaştırılmış. Yapılan çalışmada travmaya maruz kalmış hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre HDL, LDL, total kolesterol düzeyleri arasında belirgin fark yokken, MDA düzeylerinde yükseklik ve iki endojen antioksidan enzim olan PON₁ ve ARE düzeylerindeki düşüklük oksidatif stresin bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (7).

Işık ve ark. tarafından aktif romatoid artrit (RA) tanılı 47 hastada yapılan bir çalışmada; serum PON₁ ve ARE aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda; PON₁ ve ARE endojen antioksidanlarının hastalığın patogenezinde önemli rolü olan oksidatif stresteki artışa bağlı olarak azaldığı düşünülmüştür (13).

Benzer şekilde Altındağ ve ark. tarafından 25 RA tanılı hastada yapılan başka bir çalışmada lipid hidroperoksid (LOOH) radikali, total oksidatif durum (TOS), PON₁, ARE ve total antioksidan durum (TAS) düzeyleri bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre RA hastalarında LOOH, TOS düzeyleri daha yüksek bulunurken, PON₁, ARE ve TAS düzeyleri de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada da vücutta oluşan oksidatif strese bağlı olarak PON₁ ve ARE düzeylerinde düşüklük olduğu düşünülmüştür (15).

Karaküçük ve ark. behçet hastalığı tanılı aktif üveti olan 16 erişkin hastayı kapsayan bir çalışmada; hastaların serum PON₁ düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada bakılan serum MDA düzeyleri behçet hastalığı tanılı hastalarda anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar behçet hastalığı tanılı aktif üveti olan hastalarda oluşan endotelial hasar ve artmış PMNL etkinliğinin ROS oluşumunu arttırdığı, sonuçta pro-oksidatif bir ortam oluşmasından dolayı PON₁'in etkisinin azalmasına ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın artmasına neden olduğu düşünülmüştür (16).

Başkol ve ark. tarafından 57 RA tanılı hastada yapılan diğer bir çalışmada ise serum PON₁, MDA ve HDL düzeyleri bakılmıştır. RA tanılı hastalar klinik durumları ve laboratuvar sonuçlarına göre aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bakılan PON₁ düzeyinin her iki RA'li grupta da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, bakılan MDA düzeyinin ise her iki RA'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında HDL yönüyle anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada RA'li hastalarda ROS artışı sonucu vücutta prooksidatif bir durum olduğu ve bunun sonucunda antioksidatif bir enzim olan PON₁ 'in azaldığı ve oksidatif bir durum sonucu serum MDA düzeyinin arttığı düşünülmüştür (84).

Yukarıda belirtilen çalışmaların tamamı inflamasyon yükünün yüksek olduğu hasta gruplarında yapılmıştır. Bu ortak özellik inflamasyonun oksidatif stress patojenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Nitekim, Popa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da TNF- α 'nın inflamasyonla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada 45 aktif RA tanılı hastanın anti-TNF tedavisinden önce, tedavinin 2.haftası ve 6.ayında serum PON₁, ARE ve lipid düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalara başlanan tedavi sonrası bakılan serum PON₁, ARE düzeylerinin tedavi öncesi duruma oranla yükseldiği, plazma lipid düzeylerinin değişmediği tespit edilmiştir. Çalışmada anti-TNF tedavisi ile anlamlı artış gösteren serum PON₁ düzeylerinin inflamatuvar durumun azalması ile artış gösterdiği düşünülmüştür (85).

Soyoral ve ark. tarafından nefrotik sendrom tanılı 21 erişkin hastada yapılan bir çalışmada da bakılan serum PON₁ ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla

anlamli derecede düşük bulunmasi vücutta artan oksidatif stres ve oksidan-antioksidan dengesizliğine bağlanmıştır (86).

Özellikle son yıllarda serum PON₁ düzeyinin de enflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu, kabul edilen bir görüş haline gelmiştir. Literatürdeki çok sayıda çalışmada, çeşitli hastalıklardaki PON₁ enzim düzeyleri araştırılmıştır. Etyopatogenezinde enflamasyon ve oksidatif stresin suçlandığı Tip 2 DM, Behçet, RA ve SLE gibi hastalıklardaki paraoksonaz düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar bu konudaki örneklerden sadece birkaçıdır (13, 15, 16, 84, 85). Bu çalışmalarda Tip 2 DM, Behçet, RA ve SLE gibi kronik inflamasyonlu hastalıklarda PON₁, ARE enzim seviyelerinin düştüğü ve MDA düzeyinin yükseldiği savunulmuştur.

Diabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur. Diabet ve diabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (3). Bunlara ilave olarak hipergliseminin hem ROS üretimini arttırdığı hem de doğal antioksidan savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir (4).

Hipergliseminin hem ROS üretimini arttırdığı hem de doğal antioksidan savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir (4). Vücutta ROS artışı ile birlikte sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aktive edilir ve sitokinler ile ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına sebep olur (87,88). Ortaya çıkan bu ROS molekülleri yüksek derecede reaktifirler ve tüm hücre sel yapılar a saldırabilirler ve sebep oldukları zarar tüm çevre dokuları etkiler. ROS savunma sistemlerini baskılar ve sonuçta hücre hasarı ve lipit peroksidasyonu ortaya çıkar (16).

Diabette oksidan/antioksidan oranındaki dengesizliğe bağlı olarak görülen sistemik oksidatif stres PCO düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Karbonil stresin artışında; hiperglisemi, hiperlipidemi, oksidatif stres veya reaktif karbonil türevlerinin detoksifikasyonundaki azalmanın etkili olabileceği bildirilmektedir. PCO düzeylerindeki artış diabette görülmektedir. Komplikasyonsuz diabetik çocuklar ve adolesanlarda, kontrol grupları karşılaştırıldığında plazma PCO düzeylerinin anlamlı

derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum oksidatif protein hasarının diabetin erken dönemlerinde başladığını ve ileriki evrelerde arttığını göstermektedir (89).

Bilindiği gibi C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur (90). Coulon ve arkadaşları, subklinik komplikasyonu (retinopati, nefropati ve nöropati) bulunan ve bulunmayan tip 1 diyabetik 2 hasta grubu üzerinde CRP düzeylerini araştırmışlar, komplikasyon bulunmayan grubun CRP düzeyleri kontrol grubuna göre 3 kat yüksek bulunurken komplikasyon bulunan grubun CRP düzeyleri kontrole göre 5 kat yüksek saptanmıştır (91). CRP'nin diyabet gelişiminde prediktör faktör olduğu kohort çalışmaları ile ortaya konmuştur. 1984-1996 yılları arasında Almanya'da yapılan Monica Kohort Çalışmasında orta yaş hastalar ortalama 7,2 yıl izlenmiştir. CRP yüksekliği ile diyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (92). Diyabetin oksidatif strese yol açan bir hastalık olduğu dikkate alındığında bu durumun yukarıdaki bilgilere göre inflamasyon zemininde geliştiği söylenebilir.

Letellier ve ark. tip 2 diabetli hastalarda serum PON aktivitesini değerlendirmişler ve tip 2 diabetli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük PON aktivitesi bulmuşlar. Patel ve ark. Deneysel ve klinik olarak yapılan çalışmalarda serum paraoksonaz aktivitesinin diyabette azaldığı belirtilmiştir (93,94).

Gürbilek ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda hastalık süresince glukozun lipit peroksidasyonunu ve lipitler üzerine etkisini incelemişlerdir ve MDA düzeyini artırdığını gözlemlemişlerdir (95).

Pritchard ve arkadaşları ratlarda yapmış oldukları çalışmalarında plazma MDA düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabet grubundaki ratların lipit peroksidlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (96).

Terekeci ve ark. tip 2 diyabetik olgularda antioksidan kapasitenin azaldığını, artmış oksidatif strese bağlı olarak metabolik kontrolün ve insülin duyarlılığının bozulmasına paralel olarak bu durumun daha da artış gösterebileceğini ortaya koymuşlardır. Koca ve ark. da çalışmalarında tip 1 diyabet grubunda MDA değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (97,98).

Sundaram ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok sayıda hastanın değerlendirilmesi açısından önemli olan, 467 tip 2 diyabet hastasının dahil olduğu çalışmada, hasta plazma ve eritrosit lipid peroksidasyonlarının anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (99). Yapılan bir başka çalışmada Griesmacher ve arkadaşlarının tip 1 ve tip 2 diyabet gruplarında serum lipid peroksidasyon düzeylerini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da serum lipid peroksidasyon düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bulmuşlardır (100).

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarına ait MDA, PON₁, ARE, HDL, LDL, Kolesterol ve HbA1c düzeyleri karşılaştırıp, bu parametrelerin diabet hastalığı, patogenezi ve tedavisi açısından öneminin belirtilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireyler yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vki ve boy yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MDA, PON₁ ve ARE enzimlerinin aktivitelerini etkileyen nedenler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (7, 12,15,16, 84,85). Biz bu çalışmada endojen antioksidan enzimlerden olan PON₁, ARE ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin tip 1 dm hastalarındaki durumunu araştırdık.

Bizim çalışmamızda yapılan bu çalışmalara benzer şekilde; Tip 1 DM patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı ve endojen antioksidan sistemin bir göstergesi olan serum PON₁ ve ARE düzeyinin sağlıklı kontrollere göre düşük seviyede bulundu. İstatistiksel olarak sadece ARE düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu düşüklüğün sebebinin vücutta devam eden subklinik inflamasyona bağlı olabileceği de düşünüldü. PON₁ enzim düzeyleri tip 1 DM'li grupta daha düşük bulundu ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA düzeyleri ise tip 1 diyabet grubunda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Erciyas ve arkadaşları çocuklarda glisemik kontrol ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Tip 1 DM olan 96 hasta ve 50 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Diyabetiklerde LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Al-Noava ve ark. diyabetik ve 77 kontrol vakasıyla yaptıkları çalışmada diyabetiklerde HDL ve LDL düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (101,102).

Bizim çalışmamızda tip 1 diyabet hastaları ile kontrol grubunu lipid parametreleri açısından değerlendirdik. LDL, HDL ve kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Karbonhidrat birimleri HbA1c molekülünün beta zincirindeki alfa-amino gruplarına kovalen bir şekilde enzimatik olmayan bir tepkime ile bağlanmaktadır. Yaş ve açlık kan şekeri artışı ile birlikte artan bu bağlanma sonucu oluşan hemoglobilin toksik etkisi bulunmamaktadır. Eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca hemoglobinlerin glikozilasyonu devam etmektedir. Diabet hastalığında normalin 2-3 katına kadar artan HbA1c diabetin izlenmesinde ve glukoz düzeylerinin düzenlenmesinde önemli biyokimyasal bir parametredir (103).

Yaptığımız çalışmada tip 1 DM hastalarda HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Augustinsson ve ark. tarafından yaşları 0–20 olan 90 kişi ile yapılan serum ARE düzeylerinin yaş ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada bakılan serum ARE düzeylerinin yaşamın ilk 6 ayı boyunca artış gösterdiği fakat 2 yaş ve üzerinde bu artışın kaybolduğu ve yapılan değerlendirmelerde erişkin düzeyleri ile aynı olduğu görülmüştür (105). Yine Augustinsson ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada 64 normal yetişkin, 45 hamile kadın ve 51 yeni doğan bebeğin plazma ARE aktivitesi tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede ARE düzeyleri açısından cinsiyet, yaş, hamile olmayan ve hamile bireyler arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yenidoğan bebeklerde plazma ARE aktivitesi normal yetişkinlere oranla çok daha düşük bulunmuştur (106). Geldmacher ve ark. tarafından yapılan çok merkezli başka bir çalışmada PON_1 aktivitesiyle yaş ve cinsiyet arasında korelasyon olmadığı, PON_1 aktivitesinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda çalışma grubundaki kız ve erkek olgularda bakılan serum PON_1 , ARE ve MDA düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak tip 1 diyabetli çocuklarda serum ARE düzeyinin ilk kez değerlendirildiği bu çalışmamızda serum ARE düzeyinin anlamlı olarak azalması tip 1 DM'nin oksidatif stresse yol açabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalar dikkate alındığında bu durumun sublinik inflamasyon ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Tip 1

DM'de ortaya çıkan oksidatif stress patojenezinin aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışma grubunda serum ARE düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.
- 2- Çalışma grubunda serum HDL, LDL, kolesterol ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.
- 3- Çalışma grubunda kız ve erkek çocuklar arasında serum ARE, PON₁ ve MDA düzeyleri bakımından farklılık yoktu.
- 4- Diyabet süresi ile laboratuvarında çalışılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 5- Çalışma grubunda serum ARE düzeyi ile PON₁, HDL, trigliserid ve kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

KAYNAKLAR

1. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004;(25-27) p. 611–651.
2. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Higertova J, Prazna J, Jaresova M, Strize I. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 DM With Respect to Diabetes Control. *Physiol. Res.* 2005; 54: 41-48.
3. Altan N., Dinçel A., Koca C., Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres Türk Biyokimya Dergisi 2006; 31 (2);51-56
4. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB J* 2002; 16: 123-5.
5. Kazzaz JA, Xu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM, Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol. Chem.* 1996; 271(25):15182–15186.
6. Grote K, Flach I, Luchtefeld M, Akin E, Holland SM, Drexler H, Schieffer B. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase–2 (MMP–2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. *Circ. Res.* 2003; 92(11): 80–6
7. Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Serum Paraoxonase/Arylesterase activities and malondialdehyde levels in trauma patients. *EJM*, 2007; 39(2): 85–88
8. Sies H. Oxidative stres: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology* 1997; 82(2): 291–295.
9. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipisig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87(1–3): 25–34.
10. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonase (PON1, PON2, PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res.* 2005; 46(6): 1239–1247

11. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase1 is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 187(1): 74–81
12. Aviram M, Rosen BM, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxinase. *J Clin Invest.* 1998;101(8): 1581–1590
13. Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3): 342–348
14. Çelik M, Gülcü F, Ozan G, Gürsu M.F. Organik solventler ile çalışan işçilerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri *Türk Biyokimya Dergisi* 2005; 30(2): 194–199
15. Altındağ Ö, Karakoç M, Soran N, Çelik H, Çelik N, Selek Ş. Romatoid artrit hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri. *Romatizma* 2007; 22: 132–136
16. Karakucuk S, Baskol G, Oner AO, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activity is decreased in the active stage of Behçet's disease. *Br.J.Ophthalmol.* 2004; 88(10): 1256–1258
17. Satman İ.: *Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.* Ed: Yenigün M., Altuntaş Y., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, s. 69-83, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001.
18. Yılmaz T.: *Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması.* Ed. Yenigün M., Altuntaş Y.,Büyükmeşe M., *Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi.* s.1-9, Türkiye Diyabet Vakfı Yayını, İstanbul, 2003.
19. Özyener, F., 1998, Karbonhidrat metabolizması, In: Ulukaya, E(ed)., *Klinik Biyokimya*, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi Ltd. şti., Bursa. 1, 1-20
20. Alper, G., 2002, Diyabet, In: Onat, T., Emerk, K., Sözman, E.Y., *insan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, 248-253
21. Warram, J. H., Krolewski, A. S., 2008, (Çeviri) Tanyolaç, S., *Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi*, In: Yumuk, V (ed). *Joslin's Diabetes Mellitus*, istanbul Tıp Kitabevi, 20, 341-354
22. Tüzün, M., 2004, *Diabetes Mellitus*, In: Kabalak, T., Yılmaz, C., Tüzün, M (eds)., *Endokrinoloji El Kitabı*, izmir Güven Kitabevi, 597-608

23. Çiftçi, S., 2008, Tip 1 Diabetes Mellituslu Hastalarda sCD 146 Düzeyi ile Karotis intima Media Kalınlığı Arasındaki Korelasyon ve Bunun Sağlıklı Bireylerle Kıyaslanması, Uzmanlık Tezi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. iç Hastalıkları Kliniği, s. 67
24. Yılmaz, M. T., 2009, Tip 1 Diabetes Mellitus, In: imamoğlu, i., Ersoy, C.Ö (eds)., Diabetes Mellitus 2009, 2. Baskı, Deomed Medikal Yayıncılık, 3, 39-48
25. Özyazar, M., 2009, Tip 1 (insüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi, In: Yazıcı, H., Hamuryudan, V., Sonsuz, A (eds)., Cerrahpaşa iç Hastalıkları, istanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 11, 1092-1095
26. Eisenbarth, G. S., 2008, (Çeviri) Yavuz, D. G., Tip 1 Diyabetes Mellitus, In: Yumuk, V (ed). Joslin's Diabetes Mellitus, istanbul Tıp Kitabevi, 23, 399-424
27. Kutlu, M., 1998, Tip 1 Diabetes Mellitus (IDDM) Tedavisi, In: Aral, Y., Ünüvar, N (eds)., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi, Bilimsel Tıp Yayınevi, 255-290
28. Aksu, H., 2004, Nilüfer halk sağlığı eğitim ve araştırma bölgesinde diabetes mellitus sıklığı ve ilişkili risk faktörleri", Uzmanlık Tezi Uludağ Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, s. 65
29. Bennett, H. P., Knowler, C. W., 2008, (Çeviri) Tanyolaç, S., Diabetes mellitus ve glikoz homeostazının tanımı, teşhisi ve sınıflandırması, In: Yumuk, V (ed)., Joslin's Diabetes Mellitus, istanbul Tıp Kitabevi, 19, 330-339
30. Altuntaş, Y., 2001, Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması, In: Yenigün, M., Altuntaş, Y (eds)., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 51-61
31. Reijonen, H., Concannon, P., 2008, (Çeviri) Tanyolaç, S., Tip 1 Diyabetin Genetiği, In: Yumuk, V (ed). Joslin's Diabetes Mellitus, istanbul Tıp Kitabevi, 21, 355-369
32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-7.
33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 31:12-54
34. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care january 2011, vol 34, suppl 1

35. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus in children. In: Behrman RF, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2000: pp. 1947-1972
36. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (eds), Pediatrik Endokrinoloji (1 th ed) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara;2003: s. 415-457
37. Saka N. Diabetes mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), Pediatri (3nd ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, s. 1306-1327
38. Bain S.C., Ann Kelly M, Mijovic CH and Barnett AH. Genetic Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1(eds. JC Pickup and G Williams) 3. ed. Blackwell Publishing; p. 15, 1-14 (2003).
39. Khalil I, d□Auriol L, Gobet M et al., A Combination of HLA-DQ Beta Asp57-negative and HLA-DQ Alpha ARG 52 Confers Susceptibility to İDDM. J Clin Invest; 85: 1315, (1990).
40. Yoon J. W. and Jun H-S., Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. (eds. J. C Pichup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing; p. 16. 1 -16, (2003).
41. EUROĞİAB, İnfektion and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type 1DM, Multicentre Case-Control investigation. EUROĞİAB Substady 2 Study Group. Diabetologia; 43: 47-53, (2000).
42. Dahl-Jørgensen K, Joner G Hanssens KF., Releationship Between Cow's Milk Consumption and İncidence of İDDM in Childhood. Diabetes Care; 14: 1081-1083, (1991).
43. Scott FW., Norris JM., Kolb H., Milk and Type 1 Diabetes: Examining The İncidence and Broadening The Focus. Diabetes Care; 19: 379-83. (1996)
44. Kostraba J.N, Cay E.C., Rewers M. et al., Nitrate Levels in Community Drinking Wathers and Risk of İDDM. Diabetes Care; 15: 1505-1508, (1992)
45. Mac Farlane A.J. and Scott F.W., Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Testbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd Blacwell Publishing; p. 17. 1-16 (2003)
46. Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, istanbul, pp. 13-28, (2003).

47. Stane L.C., Ulriksen J., Magnus P., Joner G., Use of Cod Liver Oil During Pregnancy Associated with Lower Risk of Type 1 Diabetes in The Offspring. *Diabetologia*; 49: 504-507, (2000).
48. Thernlund G.M., Dahlquist G., Hasson K., et al., Psychological Stress and The Onset of IDDM in Children. *Diabetes Care*; 18: 1323-1329, (1995).
49. Kukreja A., McLaren N.K., Autoimmunity and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 84: 4371-4378, (1999).
50. Petrovsky N. and Schatz D.A., The Immunology of Human Type 1 Diabetes In. *Textbook of Diabetes 1* (eds JC Pickup and G Williams) 3. ed. Blackwell Publishing ; 18.1; p.18. 1-14, (2003).
51. Eisenbarth GS., Type 1 Diabetes Mellitus. A Chronic Autoimmune Disease. *N Engl. J. Med.*; 314: 1360, (1986).
52. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005; 6: 75 – 78.
53. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
54. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. 1947-72.
55. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulindependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>
56. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006;7:101-7.
57. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:246-51.
58. Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes mellitus. In: Brook CGD (ed). *Clinical pediatric endocrinology*. 4th edition. USA: Blackwell Publishing; 2005. 436-73.
59. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric endocrinology*. 4th edition. USA: Marcel Dekker; 2003. 611-52.

60. Carl, A., Burtis, P.D., Edward, R., Ashwood, M.D., (2003). Tietz textbook of clinical chemistry. Third Edition.
61. Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights 1996; 31: 1–4
62. Gök V, Kayacıer A, Telli R. Hayvansal ve mikrobiyal kaynaklı doğal antioksidanlar. Gıda Teknolojileri Elektronik Derg. 2006; 2: 35–40
63. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg. 1997; 3 (4): 92–95
64. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi. 2003; 16: 32–37
65. Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A, Baybaş S. Migrenli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun incelenmesi. Düşünen Adam 2005; 18(3): 129–135
66. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi Düzce Tıp Fak. Derg. 2005; 3: 30–39
67. Berköz M, Yalın S, Güneş Güler V, Yalçın A. Akut lösemilerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitesi. Erciyes Tıp Derg. 2008; 30(3): 157–162
68. Atlan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres Türk Biyokimya Dergisi. 2006; 31(2); 51–56
69. Motti C, Dessi M, Gnasso A, Irace C, Indigeno P, Angelucci CB, Bernardini S, Fucci G, Federici G, Cortese C. A multiplex PCR-based DNA assay for the detection of paraoxonase gene cluster polymorphism. Atherosclerosis 2001; 158(1): 35–40
70. Uysal S, Akyol S, Hasgül R, Armutçu F, Yiğitoğlu M.R. Çok yönlü bir enzim: paraoksonaz. Yeni Tıp Derg. 2011; 28(3): 136–141
71. San Millán JL, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. The PON1–108C/T polymorphism, and not the polycystic ovary syndrome, is an important determinant of reduced serum paraoxonase activity in premenopausal women. Human Reproduction 2006; 21(12): 3157–3161
72. Türkoğlu S, Gülcü Bulmuş F, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. Fırat Tıp Derg. 2008; 13(2): 110–115

73. Taşkıran P, Çam S.F, Şekuri C, Tüzün N, Alioğlu E, Altıntaş N, Berdeli A. Paraoksonaz geninde Leu-Met(55) ve Gin-Arg(192) polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.* 2009; 37(7):473–478
74. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001; 42(2): 146–150
75. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007; 7(48): 1–8
76. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2003.
77. Gürsu M.F, Özdin M. Sigara içenlerde serum paraoksonaz1 aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi.* 2002; 7: 732–737
78. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35(6): 1126–1138
79. Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992;12:201-207.
80. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: mimoza yayınları,1995:1-73.
81. Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. *Journal of Neurochemistry.* 1992;59:1609-1623.
82. Slater, TF. (1984), Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology.* 105, 283-293.
83. Kıss E, Seres I, Tarr T, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G. Reduced Paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 2007; 1108(1): 83–91
84. Başkol G, Demir H, Başkol M, Kılıç E, Ateş F, Koçer D, Muhtaroglu S. Assesment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Biochem* 2005; 38(10): 951–955

85. Popa C, van Tits LJ, Barrera P, Lemmers HL, van den Hoogen FH, van Riel PL, Radstake TR, Netea MG, Roest M, Stalenhoef AF. Anti-inflammatory therapy with TNF- α inhibitors improves HDL cholesterol anti-oxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 868–872
86. Soyoral UY, Aslan M, Emre H, Begenik H, Erdur FM, Turkel A, Selek Ş, Erkoç R. Serum paraoxonase activity and oxidative stres in patients with adult nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 2011; 218(1): 243–246
87. Evans MD, Dizdaroğlu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004; 567(1): 1–61
88. Kirkali G, Tunca M, Genc S, Jaruga P, Dizdaroğlu M. Oxidative DNA damage in polymorphonuclear leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(3): 386–393
89. Çakatay U, Kayalı R. The clinical importance of protein oxidation. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 140-149
90. Gray DS: Diagnosis and prevalance of obesty. *Med Clin Nort Am* 73:1-14,1989.
91. Coulon J, Willems D, Dorchy H. Increase in CRP plasma levels during diabetes in infants and young adults. *Presse Med.*2005;29:89-93.
92. Thorand B, Kolb H. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men. *Arch. Intern. Med.*, 2003: 163; 93-99
93. Letellier C, Durou MR, Jouanolle AM, Le Gall JY, Poirier JY, Ruelland A. Serum paraoxonase activity and paraoxonase gene polymorphism in type 2 diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab* 2002; 28(4 Pt 1):297-304
94. PATEL, B. N., M. I. MACKNESS, D. W. HARTY, S. ARROL, R. P. BOOTHANFORD ve P. N. DURRINGTON. 1990. Serum esterase activities and hyperlipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochim Biophys Acta.* 1035: 113-116.
95. Lapolla A., Piarulli ., Sartone G., Cerilollo A., Ragazzi E., 2007., Advenced glycation end products and antioxidant status in Typ 2 diabetic patients with and without peripheral artery Diseases, *Diabetes Care*, vol 30, number 3, 670-676

96. Pritchard KA Jr, Patel ST, Karpen CW, Newman HA, Panganamala RV (1986). Triglyceride-lowering effect of dietary vitamin E in streptozocin-induced diabetic rats. Increased lipoprotein lipase activity in livers of diabetic rats fed high dietary vitamin E. *Diabetes*. 35 (3): 278-81.
97. Terekeci MH, Top C, Demirci M, Önde ME. Tip 2 diyabetik hastalarda insülin direnci ile serum ekstrasellüler süperoksit dismutaz aktivitesi, serum adinopektin ve hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişki. *Endokrinolojide Diyalog*,; 2: 129-37, 2007.
98. Koca C, Altan N, Dincel AS, Kosova F, Sahin D, Arslan M. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*,; 6(3): 99-107, 2008
99. Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci* 1996; 90: 255-60.
100. Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, et al. Enhanced serum levels of thiobarbituric-acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 469-75.
101. Erciyas F, Taneli L, Arslan B, Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2004; 35(2): 134-140.
102. al Naama LM, Kadhim M, al-Abound MS. Lipid profile in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc*. 2002; 52(1): 29-34.
103. Onat T., Emark K., Sözmen E., 2006, insan biyokimyası, 2.baskı, palme Yayıncılık, 757
104. Geldmacher von Mallinckrodt M, Diepen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983; 62(3): 235–241
105. Augustinsson KB, Barr M. Age variation in plasma arylesterase activity in children. *Clinica Chimica Acta*. 1963; 8(4): 568–573
106. Augustinsson KB, Brody S. Plasma arylesterase activity in adults and newborn infants. *Clinica Chimica Acta*. 1962; 7(4): 560–565

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA SERUM ARİL-ESTERAZ,
PARAOKSONAZ VE MALONİLALDEHİT DÜZEYLERİ: BİR KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr. İsmail KÜÇÜKASLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.06.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 07.05.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 07.05.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Jüri üyesi : Prof. Dr. A.Bedii SALMAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2013
ERZURUM