

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Rosiglitazon veya Metformin
Tedavisinin Leptin, Total Antioksidan Kapasite, Süperoksit
Dismutaz, Paraoksonaz ve Lipid Peroksidasyonu Üzerindeki Etkisinin
İncelenmesi**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şura Esra ALTINKAYNAK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Aymelek GÖNENÇ

ANKARA
Eylül 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Rosiglitazon veya Metformin
Tedavisinin Leptin, Total Antioksidan Kapasite, Süperoksit
Dismutaz, Paraoksonaz ve Lipid Peroksidasyonu Üzerindeki Etkisinin
İncelenmesi**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şura Esra ALTINKAYNAK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Aymelek GÖNENÇ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE-02/2008-5 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Eylül 2009

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 02/10/2009



**Prof.Dr. Bolkan ŞİMŞEK
Gazi Üniversitesi**



**Doç. Dr. Aymelek GÖNENÇ
Gazi Üniversitesi**



**Doç. Dr. Üçler KISA
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Grafikler	VI
Tablolar	VII
Semboller, Kısaltmalar	XIII
Önsöz	XV
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Pankreas	4
2.2.İnsülin Biyokimyası	5
2.2.1.İnsülinin Metabolizma Üzerine Etkileri	6
2.2.1.1.İnsülin'in Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi	6
2.2.1.2.İnsülin'in Yağ Metabolizmasına Etkisi	7
2.2.1.3.İnsülin'in Protein Metabolizmasına Etkisi	7
2.2.2.İnsülin Sekresyonundaki Değişiklikler	8
2.2.3.İnsülin Direnci	8
2.3.Diabetes Mellitus	10
2.3.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı	10
2.3.2.Diabetes Mellitus'un Tarihçesi	10
2.3.3.Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	11
2.3.4.Tip 1 Diabetes Mellitus	12
2.3.5.Tip 2 Diabetes Mellitus	13
2.3.6.Tip 2 Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri ve Evreleri	15
2.3.6.1.Tip 2 Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri	15
2.3.6.2.Obezite	16
2.3.6.3. Tip 2 Diabetes Mellitusun Evreleri	16

2.4.Leptin	17
2.4.1.Leptin Sekresyonunun Regülasyonu	18
2.4.2.Leptin ve İnsülin	21
2.5.Tip 2 Diabetes Mellitus’da İlaç Tedavisi	24
2.5.1.Sulfonilüreler	24
2.5.2.Biguanidler	25
2.5.3.Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Akarboz)	26
2.5.4.Thiazolidinedionlar	26
2.5.5.Meglitidler (Glinidler)	28
2.6.Serbest Radikaller	30
2.6.1. Biyolojik Sistemlerde Oluşan Reaktif Oksijen Ürünleri	32
2.6.2.Serbest Radikallerin Etkileri	33
2.6.2.1.Proteinler Üzerine Etkileri	33
2.6.2.2.Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	35
2.6.2.3.Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	35
2.6.2.4.Sitozolik Moleküller Üzerine Etkileri	36
2.7.Lipid Peroksidasyonu	36
2.8.Antioksidan savunma	38
2.9.Antioksidan Enzimler	39
2.9.1 Glutasyon peroksidaz	39
2.9.2 Katalaz	40
2.9.3.Süperoksit Dismutaz	41
2.10.Paraoksonaz	42
2.10.1.Genel Özellikleri	42
2.10.2.Yapısı	44
2.10.3.PON1 ve HDL’nin Enzimatik Aktiviteleri	47
2.10.3.1.PON’un Okside-LDL İle Etkileşimi	48
2.11.Antioksidan Moleküller	50
2.11.1 Glutasyon	50
2.11.2 C Vitamini (Askorbik Asit)	51

2.11.3 E Vitamini	51
2.12. Ekstraselüler Antioksidanlar	52
2.13.OKSİDATİF STRES	53
2.13.1.Diyabet Ve Oksidatif Stres	54
2.13.1.2.Hiperglisemi Aracılı ROS Üretimi	55
2.13.1.2.Poliol (Sorbitol) Yolu Aktivitesinin Artması	55
2.13.1.3.Glukozun Otoksidasyonu ve Süperoksit Üretimi	56
2.13.1.4.Non-Enzimatik Protein Glikozillenmesi ve AGE yolu ile Serbest Radikallerin Oluşumu	57
2.14.Tip 2 DM ve Oksidatif Stres	59
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	60
3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler	60
3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler	60
3.3. Kullanılan Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Özellikler	61
3.3.1.Hasta Grubu	61
3.3.2. Kontrol grubu	62
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	62
3.5. KULLANILAN YÖNTEMLER	65
3.5.1.Total Antioksidan Kapasite (TAC) Tayin Yöntemi	65
3.5.1.1.Örneğin Hazırlanması	65
3.5.1.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	66
3.5.1.3.Yöntemin Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirliği	68
3.5.1.4. Yöntemin Verimliliği	69
3.6. Malondialdehit (MDA) Seviyesi Tayin Yöntemi	70
3.6.1. Örneğin Hazırlanması	70
3.6.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	71
3.6.3. Yöntemin Gün İçi ve Günler Arası Tekrarlanabilirliği	72
3.6.4. Yöntemin Verimliliği	73
3.7.Süperoksit Dismutaz Aktivite Tayini	74
3.7.1.Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	75
3.7.2.Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği	76

3.8.Leptin Tayini	77
3.8.1.Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği	78
3.9.Katalaz Aktivite Tayini	79
3.9.1.Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği	81
3.10.Paraoksonaz Aktivite Tayini	82
3.10.1.Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği	82
3.11. 8-hidroksi-2-deoksi Guanozin Tayini	83
3.11.2.Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği	85
3.12.Biyokimya parametrelerinin tayini	86
3.13.Antropometrik Ölçümler	86
4.Bulgular	87
5.Tartışma ve Sonuç	122
6.Özet	138
7.Summary	140
8.Kaynaklar	142
9.Özgeçmiş	158
10.Etik Kurul	

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekiller

Şekil 1: Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi	14
Şekil 2: Leptin ve insülinin nöropeptid Y ve kortikotropin salgılatıcı hormon ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı uyarması	22
Şekil 3: Glikozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile düzenlenmesi	23
Şekil 4: PPAR- γ 'nın vasküler fizyolojideki merkezi rolü	29
Şekil 5: Lipid Peroksidasyonu	37
Şekil 6: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	39
Şekil 7: İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı	45
Şekil 8: Glutatyonun biyosentezi	50
Şekil 9. Süperoksit Dismutaz'ın ölçüm prensibi	74
Grafik 1. TAC kalibrasyon grafiği	67
Grafik 2. MDA'ın kalibrasyon grafiği	72
Grafik 3. SOD kalibrasyon grafiği	76
Grafik 4. Leptin'in kalibrasyon grafiği	78
Grafik 5. Katalaz kalibrasyon grafiği	80
Grafik 6. 8-OHdG standartlarının konsantrasyona karşılık gelen %B/B ₀ değerler	84

TABLÖLAR

Tablolar

Tablo 1:Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	12
Tablo 2:Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri	32
Tablo 3:Ekstraselüler Antioksidanlar	53
Tablo 4:Hasta ve kontrol grubunun özellikleri	63
Tablo 5:TAC standartların konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri	65
Tablo 6:Serum TAC düzeylerinin tekrarlanabilirliği	68
Tablo 7:Serum TAC düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı	69
Tablo 8:MDA standartların konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri	71
Tablo 9:Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği	72
Tablo 10:Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı	73
Tablo 11:SOD standartların konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri	75
Tablo 12:Serum SOD düzeylerinin tekrarlanabilirliği	76
Tablo 13:Leptin standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri	77
Tablo 14:Serum Leptin düzeylerinin tekrarlanabilirliği	78
Tablo 15:Katalaz standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri	80
Tablo 16:Serum Katalaz düzeylerinin tekrarlanabilirliği	81
Tablo 17:Serum Paraoksonaz aktivitesinin tekrarlanabilirliği	82
Tablo 18:8-OHdG standartlarının logaritmik konsantrasyona karşılık gelen %B/B ₀ değerleri	84

Tablo 19:Serum 8-OHdG düzeylerinin tekrarlanabilirliği	85
Tablo 20:Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	88
Tablo 21:Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	88
Tablo 22:Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	89
Tablo 23:Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	90
Tablo 24:Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	90
Tablo 25:Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	91
Tablo 26:Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	92
Tablo 27:Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	92
Tablo 28:Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	93
Tablo 29:Tedavi sonrasında Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	94
Tablo 30:Tedavi sonrası Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	94

Tablo 31:Tedavi sonrası Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	95
Tablo 32:Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	96
Tablo 33:Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	96
Tablo 34:Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	97
Tablo 35:Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	98
Tablo 36:Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	99
Tablo 37:Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	99
Tablo 38:Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	100
Tablo 39:Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	101
Tablo 40:Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	101
Tablo 41:Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	102
Tablo 42:Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	103

Tablo 43:Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması	103
Tablo 44:Yaşa göre total hasta ve kontrol grubunun katalaz aktivitesinin karşılaştırılması	104
Tablo 45:Yaşa göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması	104
Tablo 46:Yaşa göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması	105
Tablo 47:Yaşa göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması	105
Tablo 48:Yaşa göre total hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin karşılaştırılması	105
Tablo 49:Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun katalaz aktivitesinin karşılaştırılması	106
Tablo 50:Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması	107
Tablo 51:Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması	107
Tablo 52:Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması	107
Tablo 53: Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması	108
Tablo 54: Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması	108
Tablo 55: Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması	109
Tablo 56: Egzersiz yapma durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması	109

Tablo 57:Egzersiz yapma durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması	110
Tablo 58:Tedavi öncesi total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon	110
Tablo 59:Tedavi öncesi total hasta grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon	111
Tablo 60:Tedavi öncesi total hasta grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon	111
Tablo 61:Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon	112
Tablo 62:Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon	113
Tablo 63:Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon	113
Tablo 64:Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki ko relasyon	114
Tablo 65:Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon	115
Tablo 66:Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon	115
Tablo 67:Tedavi öncesi Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon	116
Tablo 68:Tedavi öncesi Metformin grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon	117
Tablo 69:Tedavi öncesi Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon	117
Tablo 70:Tedavi sonrası Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon	118
Tablo 71:Tedavi sonrası Metformin grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon	119

Tablo 72:Tedavi sonrası Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon	119
Tablo 73:Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon	120
Tablo 74: Kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon	121
Tablo 75: Kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon	121

:

SEMBOLLER, KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

AS: Ateroskleroz

TAC: Total Antioksidan Kapasite

SOD: Süperoksit Dismutaz

Ca: Kalsiyum

Mg: Magnezyum

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

DKA: Diyabetik Ketoasidozu

GLUT4: Glukoz Transporter izoform-4,

IDDM: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus

NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

ICA: Adacık Hücre Antikoru

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

MODY: Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti

BMI: Vücut Kütle İndeksi

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

IGF: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü

IR: İnsülin Rezistansı

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin

PPAR α : Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Alfa

PPAR β : Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Beta

PPAR γ : Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Gama

UKPDS: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması

OAD: Oral Antidiyabetik
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
H[•]: Hidrojen radikali
O₂^{•-}: Süperoksit radikali
O₂[•]: Singlet oksijen
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HO₂[•]: Perhidroksi radikali
•CCl₃: Triklorometil radikali
NO: Nitrojen oksit
NO₂: Nitrojen dioksit
RO[•]: Alkoksil
OH⁻: Hidrojen peroksit
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
PUFA: Poliansatüre Yağ Asitleri
MDA: Malondialdehit
CAT: Katalaz
GPx: Glutasyon peroksidaz
GSH: Redükte glutasyon
Cu, Zn SOD: Bakır ve Çinko içeren Süper Oksit Dismutaz
Mn SOD: Mangan içeren Süper Oksit Dismutaz
Apo A1: Apolipoprotein A1
PON: Paraoksonaz
PAF-AH: Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz
HLA: Human Lökosit Antijen
AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri
NFκB: Nükleer Faktör Kapa B
TBA: 2 Tiyoarbitürik Asit
TCA: Trikloroasetik Asit
TEP: 1,1,3,3-tetraetoksipropan

ÖNSÖZ

Günümüzde yapılan birçok araştırma serbest radikallerin lipitler, proteinler, DNA ve diğer hücresel bileşenler üzerine olan etkileri üzerinedir. Serbest radikallerin kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi pek çok hastalığa neden olduğu ve kanserde serbest radikal düzeylerinin arttığı da bilinmektedir.

Tezimin yürütülmesi ve yapılmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylasan değerli tez hocam, Doç. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e, tez konusunun belirlenmesinde ve tez çalışmalarımın planlanmasında emeği geçen Uzm. Dr. Nilüfer BAYRAKTAR'a ve Endokrin hastalıkları Uzm. Dr.Cüneyt ANIL'a benim için harcadığı çaba ve gülümsemesi için teşekkür ederim. Yüksek Lisans eğitimim boyunca teorik derslerimde değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana destek olan sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) kronik ilerleyici bir hastalıktır. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artma olmuştur¹. Tüm diyabet tiplerinin en önemli klinik özelliklerinden biri, ciddi doku komplikasyonlarıyla birlikte olmalarıdır. Bu komplikasyonlar diyabet başlangıcından uzun yıllar sonra ortaya çıkar ve göz, böbrek, sinirlerdeki küçük damarları etkiler. Tip 2 DM, periferik ve otonom nöropati, ayak ülserleri, empotans, diyare, postural hipotansiyon ve diğer hastalıklara katkıda bulunurken, diyabetik retinopati, batı dünyasında çalışma yaşındaki grupta körlüğün en sık sebebi iken, diyabetik nefropati ise böbrek yetersizliğinin başlıca sebebidir².

Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci Tip 2 DM gelişiminin altında yatan temel sebeptir. İnsülin direnci; ekzojen ve endojen insülinin etkilerine karşı biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelir ve Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde sebeplerden biri olarak yer alır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi aynı zamanda artmış ateroskleroz (AS) nedeni ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ortaya çıkarır ve hipertansiyon riski ile de ilişkilidir^{3,4}. Bu nedenle insülin direncini azaltmak Tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılacak tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Tip 2 DM patofizyolojisinde anahtar rol oynayan insülin rezistansının tedavisinde günümüzde insülin rezistansına etkili olan biguanid ve tiazolidindion grubu ilaçlar kullanılmaktadır.

Diabetes mellitus hastalığının erken ve geç dönem komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Diyabette nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değışikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değıştirdiğı vurgulanmaktadır⁵.

Yağ hücreleri tarafından üretilen leptin vücut ağırlığının anahtar düzelticisidir. Leptin beslenmeyi inhibe eder, termogenezi uyarır, hedef organlardaki farklı reseptörler aracılığı ile besin alımını ve enerji metabolizmasını kontrol ederek vücut ağırlığını azaltır. Yapılan çalışmalar leptinin nöropeptid-Y gibi birtakım mediyatörler ile etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı bulunduğunu göstermiştir⁶. Bu mediyatörler anabolik veya kataboliktir. Nöropeptid-Y gibi anabolik olanlar günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. α -melanosit stimulan hormon gibi katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırken enerji harcanmasını arttırırlar.

Biguanid sınıfının mevcut tek üyesi olan metformin, Diabetes mellitus patofizyolojisinde anahtar rol oynayan insülin direncinin tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmakta olup etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Gerçek insülin duyarlaştırıcı ajanlar olarak kabul edilebilecek tiazolidindionlar ise son dönemde kullanıma girmiş ajanlar olup, insülin direnci üzerine oldukça etkilidirler. Bu grupta bulunan Rosiglitazon kas ve yağ dokusunda insülin sensitivitesini artırarak etki gösterir. Rosiglitazon, Tip 2 diyabeti olan hastalarda kan şekerini düşürmekte etkilidir ve hiperglisemi ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonları azaltması beklenmektedir.

Bu alışmada Tip 2 diyabetli hastalarda tedavisi öncesinde ve metformin veya rosiglitazon ile 3 aylık tedavi sonrasında lipid peroksidasyonu, total antioksidan kapasite (TAC), süperoksit dismutaz (SOD), paraoksonaz, katalaz, 8-hidroksi–2 deoksiguanozin ve leptin düzeyleri ölçülerek sağlıklı kontrol değerleri ile karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PANKREAS

İnsan pankreası 60 ile 170 gr ağırlığında, 13 ile 25cm uzunluğunda, midenin kaudalinde ve gastrointestinal kanala göre karaciğerin karşı tarafında yer alan, yaprağa benzer lobüle bir bezdir. Ekzokrin pankreas vücudun ana sindirim bezi iken; endokrin pankreas insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptidin kaynağıdır.

Pankreas damarsal yapı ile koordine olarak nutrisyonel dengeyi düzenleyen ekzokrin, endokrin ve duktal hücre tiplerinden oluşur. Pankreasın ekzokrin fonksiyonunu, sindirim enzimleri ile diğer enzim dışı komponentleri duodenuma salgılayan asiner hücreler üretir. Asiner hücreler, daha geniş kanallardan oluşan büyük bir sisteme, bu da pankreasın primer ekzokrin kanalına açılır ve buna bağlı küçük kanalların uç kısmına yerleşmiştir. Wirsung kanalı olarak da bilinen bu kanal pankreas gövdesi boyunca transvers olarak uzanır ve ortak safra kanalı ile birleştiği yer olan ampulla Vateri'de duodenuma bağlanır. Pankreasın endokrin fonksiyonunu Langerhans adacıkları yürütür. Bunlar miktarca fazla olan ekzokrin dokunun içinde dağılmış kompakt, küresel hücre kümeleridir⁷. Adacık hacmi toplam pankreas kütlesinin % 1–1.5 kadarını oluşturur ve erişkin insanda 1–2 gram kadardır. İnsanda adacıklarda en az dört tip hücre tanımlanmıştır. Bunlar A (α), B (β), D (δ) ve PP hücreleridir. A hücreleri glukagon, B hücreleri insülin, D hücreleri somatostatin ve PP hücreleri pankreatik polipeptid yaparlar. A hücreleri pankreasın gövde ve kuyruk kısmındaki adacıklarda daha fazla sayıda bulunurlar. A ve B hücreleri birbirleriyle ilişki içerisindedirler. PP hücreleri ise pankreasın baş kısmının arka bölümünde daha fazladır, dağılım göstermemektedirler;

A hücreleri daha çok adacığın dış bölümlerine yerleşmiştir. Buradaki adacıkların %85'ini PP hücreleri, % 15-20'sini ise B hücreleri oluşturur. Pankreasın bu kısmı kanını üst mezanterik arterden alır. Pankreas başının 'anterior' bölümündeki hücrelerinin %70-80'i B hücrelerinden,%10-20'si ise A hücrelerinden oluşmuştur.

İnsülin vücuda giren besinlerin değişik dokularda depolanmasını, glukagon ise değişik mekanizmalarla dokulara yemekler arasında gerekli enerjiyi sağlar. Somatostatin, hem glukagon ve insülin salgılarını engeller, hem de gastrointestinal fonksiyonları yavaşlatır.

2.2 İNSÜLİN BİYOKİMYASI

İnsanlardaki, pankreasın langerhans adacığındaki B hücrelerinden salgılanan insülin'in molekül ağırlığı 5808 kDa olup, birbirine disülfid bağı ile tutunmuş iki aminoasit zincirinden oluşmuştur. Plazmadaki yarı ömrü ortalama 6 dakika olan insülin, 10–15 dakika arasında dolaşımdan ayrılmaktadır. Kullanım dışı kalan insülin başlıca karaciğerde, daha az olarak böbrekte yıkılmaktadır. İnsülin sekresyonu; nutrisyonel (glukoz ve arginin gibi aminoasitler), hormonal (gastrik inhibitör polipeptit ve glukagon) ya da nöral (vagal veya adrenarjik) yoldan stimüle olmakta ve inhibisyonda ise epinefrin ve somatostatin'in rol almaktadır^{8,9}.

İnsülin; insülin-çinko kristalleri içeren hekzamerik granüllerde depolanır. Depo granüllerinde insülinle ekimolar miktarda C-peptid, ayrıca kalsiyum, biyojenik aminler, asit fosfataz, Ca/Mg bağımlı ATP azlar ve proinsülini çeviren enzimler bulunur¹⁰.

2.2.1.İNSÜLİNİN METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

2.2.1.1. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi

İnsülinin en önemli etkisi karbohidrat metabolizması üzerine olmaktadır. Beslenme sırasında kan dolaşımına karışan karbohidratlar, insülin varlığında tüm vücut dokularınca (özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusu) hızla alınma, depolanma ve kullanılma sürecini gösterirler. Beyin dokusu glukozu insülin aracılığı olmadan direkt bir şekilde kullanmakla diğer dokulardan farklılık göstermektedir.

Beyin dokusu için kan glukoz değerinin kritik değerin üzerinde tutulması çok önemlidir. Çünkü kan glukozu 20–50 mg/dL'ye düştüğünde, hipoglisemik şok semptomları gelişmektedir¹¹. İnsülin'in karbohidrat metabolizması üzerine olan etkisi, spesifik insülin reseptör proteinlerine bağlanan glukozun membrandan transportunu artırmak şeklindedir. Kan glukozu insülin başta olmak üzere epinefrin, büyüme hormonu, kortizol ve glukagon gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir⁹.

Diyabette, glukozun hücre içine transportu için insüline gerek duymayan lens, retina, aort, sinir dokusu, eritrositler ve böbrekler gibi doku ve organlarda, hücre içi glukoz konsantrasyonu kan glukoz seviyesine ulaşır. Artan glukoz konsantrasyonu aldoz redüktazı aktive eder. Glukoz bu enzimin etkisi ve NADPH'ın redüksiyonu ile sorbitol'e dönüşür. Hücrede biriken sorbitol ise osmotik hasara neden olur. Bu da vasküler bazal membranlardaki kalınlaşma sonucu patolojik değişikliklere neden olur⁹.

2.2.1.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülin vücut dokularında glukoz kullanımını arttırarak bir tür “yağ koruyucusu” gibi fonksiyon görmektedir. Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran insülin, yağ dokusunda da benzer şekilde etki göstermektedir. İnsülin eksikliğinde yağ metabolizması her yönüyle hızlanmakta ve bu olay diyabette, insülin salınımı çok düştüğünde daha da belirginleşmektedir.

Diyabette insülin eksikliği sonucu lipid konsantrasyonlarında bozukluklar şekillenmektedir. Diyetinde yeterince karbohidrat bulundurarak düzenli kontrol edilen diyabetiklerin lipid metabolizması veya serum lipid konsantrasyonlarında bozukluk genellikle görülmez. Tip 2 diyabetiklerin büyük kısmında VLDL değeri yüksek olarak bulunabilir ve çoğu kere hiperkolesterolemi de mevcuttur. Tip 1 diyabette LDL kolesterol yüksek, HDL yüksek veya normal olabilir. Diyabetiklerdeki ateroskleroz riskine karşılık yüksek HDL seviyesi koruyucu rol oynar. Tip 2 diyabetiklerde normalin altında HDL seviyeleri tespit edilmiştir⁹.

2.2.1.3. Protein Metabolizmasına Etkisi

Glukozun aldehit kısmı non-enzimatik bir reaksiyonla spontan olarak proteinlerin amino asit grupları ile birleşebilir. Başlangıçta stabil olmayan schiff baz, kendiliğinden stabil son ürüne dönüşür. Glukoz yüksek konsantrasyonlara ulaştığında, denge stabil glikolize son ürüne döner ve hemoglobin'in beta zincirindeki lizin amino asit grubu ve N-terminal amino asidi glikolize olur^{9,11}.

Karbohidrat ve yağların yanı sıra proteinler de yemek sonrası dokularda depo edilmektedir. İnsülin salgısı minimale indiğinde protein depolanması tamamıyla durmakta ve protein katabolizmasında artış gözlenmektedir. Protein sentezinde duraklamanın yaşandığı ve fazlaca amino asitin plazmaya boşaldığı bu durum, ağır diyabetin en ciddi etkilerinden biri olarak diyabetik hastalarda gözlenmektedir¹¹.

2.2.2.İnsülin Sekresyonundaki Değişiklikler

Tip 1 diyabetiklerin kan insülin düzeyleri az iken, hücrelerdeki insülin reseptör sayılarında yeniden düzenlenmeye bağlı olarak bir artış vardır. Bu nedenle de dışarıdan verilecek insüline oldukça hassastırlar ve çoğu olguda, insülinin sebep olduğu hipoglisemik ataklar görülmektedir. Tip 2 diyabette ise insülin salgısı, diyabetik ketoasidozu (DKA) önlemeye yetecek kadardır^{11,12}.

2.2.3.İnsülin Direnci

İnsülin hormonunun vücudumuzdaki doku veya hücrelerde yeterince etkili olamamasına İnsülin direnci veya rezistansı adı verilir. İnsülin direnci kavramı bulunduğu yere göre sınıflandırıldığında; prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyinde üç grupta toplanmaktadır.

Prereseptör düzeyindeki direnç nedenleri; pankreas β -hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukoz ve insülinin hedef doku ve organlarda kan akımının yeterli ya da uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olmasıdır.

Reseptör düzeyindeki dirençte insülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda ve tirozin kinaz aktivitesinde bozulma, 11.kromozom üzerinde bulunan insülin geninde mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının varlığı ile açıklanmaktadır.

Postreseptör bozukluklar; GLUT4'ün insülin ile aktivasyonunda azalma ve glukozun hücre içi metabolizmasında rol oynayan enzim aktivitelerinde bozukluktan kaynaklanmaktadır. Bağlanma sonrası bozukluklar insülin direncinin esas sorumlusudur¹³.

Karbohidrat metabolizmasında bozukluk başladığında yağ ve protein metabolizmasında da bozukluklar meydana gelir. Yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar şeker hastalığının göz, sinir ve damarlarda hasar yapmasına veya hastalık ortaya çıkarmasına katkıda bulunur¹⁴. Tip 2 diyabetin sıklığının giderek artması obezitenin artmasına ve hareketsizliğe bağlıdır. İnsülin direnci Tip 2 diyabetli hastalarda şeker hastalığı ortaya çıkmadan yıllarca önce vardır. Bu direnç nedeniyle

pankreas bezi devamlı olarak fazla insülin üreterek bu direnci yenmeye çalışır. Ancak bir süre sonra pankreas bezi artık yorulur ve yeteri kadar insülin salgılayamamaya başlar ve şeker hastalığı ortaya çıkar. Bu süreçte önce gizli şeker ve sonra şeker hastalığı ortaya çıkar.

2.3.DİABETES MELLİTUS

2.3.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes mellitus, pankreasın insülin eksikliği veya etkisizliği sonucu gelişen veya insüline periferik dokuların direnci sonucu oluşan karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk ile kendini gösteren kronik bir metabolizma hastalığıdır¹⁵.

2.3.2.Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diabetes Mellitusun tarihçesi çok eskilere uzanır. Milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, Milattan 200 yıl sonra Kapadokyalı Areateus hastalığa Diabetes ismini vermiştir.

1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889'da V.Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyile diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra 1922'de Best ve Banting insülini keşfettiler ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. 2000 yıl önce Diabet Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etiyoloji ve tedavisinde devamlı değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır^{8,22}.

Diabetes Mellitus yaygın ve sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalık olup, özellikle beyaz ırk toplumlarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerdendir. 2000 yılında, Dünya genelinde 151 milyon olan Diabetes Mellituslu olgunun, 2010 yılında 221 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki diyabetik hasta sayısı yaklaşık 3 milyondur¹⁶.

Pankreatik B hücre otoimmün hasarı ve bunun sonucunda görülen insülin eksikliği, insülin etkilerine direnç gibi patolojik mekanizmalar hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Azalmış insülin etkisi insülin hormon sekresyonunun azlığı ve/veya insülin hormonuna yetersiz doku cevabı sonucunda oluşmaktadır¹⁷.

2.3.3.Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes Mellitusun bütün tipleri hiperglisemi ile karakterize olmaktadır. Ancak hipergliseminin ortaya çıktığı patogenetik mekanizma farklılık gösterir. Diabetes mellitusun bazı formları mutlak insülin yetersizliği veya insülin sekresyonunda hasara yol açan genetik bir bozukluk ile karakterize iken, diğer bazı formlarında insülin direnci söz konusu olmaktadır¹⁸.

İlk kez 1979 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Diyabet Veri Grubu'nun altındaki (National Diabetes Data Group) bir çalışma grubu modifiye tanı kriterlerini önermiştir. Bu sınıflandırma şeması Tip 1 Diyabet (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus =IDDM) veya Tip 2 Diyabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus=NIDDM) olmak üzere iki ana formda diyabet tanımlanmıştır. Daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflaması yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması¹⁹

Tip1 Diyabet	İmmün aracılı	İdiopatik	
Tip 2 Diyabet	Non-obez	Obez	Mody
Diğer spesifik diyabet tipleri	Gebelik diabetes mellitusu	Bozulmuş glukoz Toleransı (IGT)	Bozulmuş açlık Glukozu (IFG)

1995'te ADA (American Diabetes Association) sınıflandırmayı tedaviden çok etiyolojiye dayandırmak için Diabetes Mellitusun sınıflandırmasını ve tanısını tekrar incelemek üzere bir çalışma grubu kurmuştur. 1997 yılında gözden geçirilen sınıflandırma yayımlanmış, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet terimlerini kaldırarak Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisinin kullanılması önerilmiştir. Diğer bir değişiklik anormal glukoz toleransı ve potansiyel tolerans anormalliği kategorilerinin kaldırılmasıdır¹⁹.

2.3.4. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlı olmaktadır. Etiyopatogenezi ile ilgili çalışmalarda, otoimmün olayların çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetin büyük bir bölümü otoimmün tipte, kalanı ise idiyopatik tiptedir.

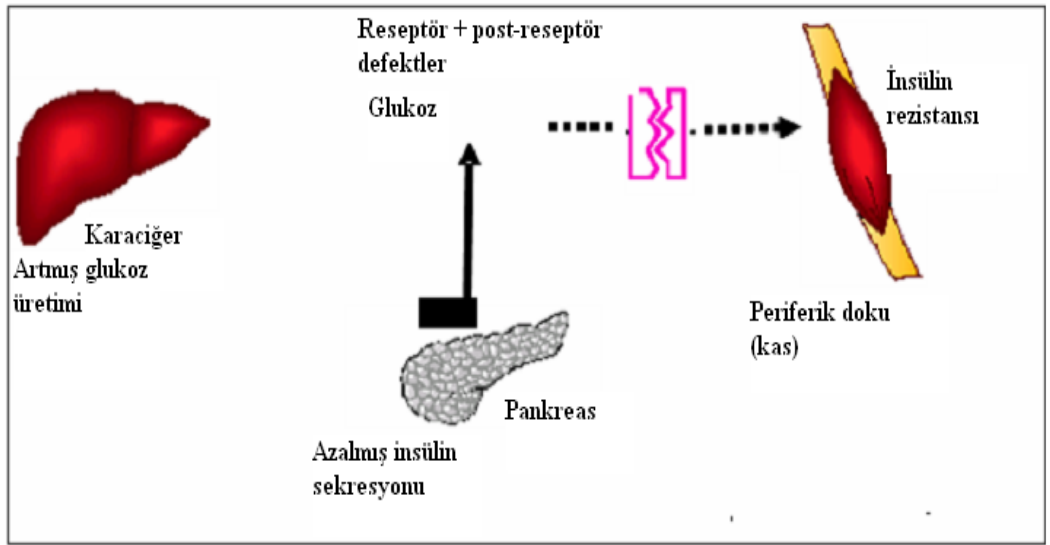
Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır. Heterogen, multigenik, penetransı düşük ve seks farklılığı eğilimi olan poligenik bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici çevresel faktörlerin etkisi ile beta hücrelerine yönelik immün olaylar başlamakta ve sekonder, tersiyer immün yanıtlar hücresel ve humoral otoimmünite ile adacık hücre immünopatolojisi, insülitis gelişmesi sonunda beta hücrelerinde progressif yıkım ve hasar oluşmaktadır.

Primer beta hücre defekti ve insülin eksikliği hiperglisemi, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit denge bozuklukları ve ketoasidozun oluşumuna neden olmaktadır.

Genetik olarak yatkın olan ve uygun HLA yapısına sahip kişide viral enfeksiyonlar, diyet, toksinler veya stres gibi çevresel tetikleyici bir faktörün etkisi ile immün hasar oluşmaktadır. Daha sonra Adacık hücre antikorları (ICA), Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülin, gangliosid GM 2–1 gibi otoantijenlere karşı oluşturulan otoantikorlar ile immün cevap başlar. Böylece insülitis β hücre yıkımı ile sonuçlanır²⁰.

2.3.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Toplumda en sık rastlanan diyabet tipidir ve heterojen bir hastalıktır. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirli ve sinsi gidişlidir. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (Şekil 1)²¹. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri çok su içme, sık idrara çıkma, sık yemek yemeden ziyade görme bozukluğu, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve genellikle tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur.



Şekil 1. Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi²¹

Hastaların çoğu obezdir ve patogenezi Tip 1'e göre daha az anlaşılmıştır. Aile öyküsü hemen hepsinde vardır, ama hastalık genetik bir zemine oturtulamamıştır. Bu hastalarda en sık görülen koma yeterli sıvı alınmamasına bağlı oluşan hiperosmolar non-ketotik komadır⁹. Diyabetik nüfusun %90'ını oluşturmaktadır. Dünya da en sık görülen hiperglisemik koşuldur.

Tip 2 diyabete neden olan bir çok genetik bozukluk vardır. Bu genetik bozukluklar neticesinde şeker metabolizmasında, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar oluşarak şeker hastalığı meydana gelmektedir.

Tip 2 diyabetli kişilerde hem üretilen insülin hormonu iyi çalışmaz, etkisini gösteremez hem de pankreas bezinden salgılanan insülin hormonunun miktarında azalma vardır. Pankreasdaki insülin salgılayan beta hücrelerinde zaman içinde giderek azalma oluşur. Bu hücreler azaldıkça da insülin miktarı azalır ve kanda şeker yükselmeye başlar. Ayrıca kanda dolaşan yağ asitlerinin çok fazla olması ve bunların kandan dokulara girememesi insülin hormonunun etkisini azaltmaktadır.

Tip 2 diyabet yaygın olarak obezite ile yakından ilişkilidir. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmamasına rağmen Tip 2 diyabet gelişebilir. Bu yüzden obez ve non-obez NIDDM ayırımı etiyolojik farklılık oluşturur. Buna göre obez Tip 2 DM'de insülin direnci önemli iken, non-obez Tip 2 DM'de sekresyon bozukluğu ön plana çıkar⁹. Bunları ortaya çıkaran etkenler ise yaşlanma, sedanter yaşam, psişik ve fizik stresler, glikokortikoid ve cinsiyet hormonu yapısındaki bazı ilaçların kullanımı akromegali, Cushing Hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik ve genetik yatkınlıklardır²².

Tip 2 DM'de beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler, hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker. MODY ve Tip 2 DM'li olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glukokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur. Karaciğerde glukoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir^{18,23}.

2.3.6. Tip 2 Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri ve Evreleri¹⁸

2.3.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri

- Ailesel şeker hastalığı öyküsü (Ör. Ebeveyn veya çocukta Tip 2 Diabetes mellitus)
- Obezite (Ör. Arzu edilen vücut ağırlığından % 20 fazla olma veya büyük Vücut kütle indeksi $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ fazla olması)
- Yaşın 45'den büyük olması
- Irk-Etnisite (Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar, yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik adalılar)
- Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
- Gestasyonel diabetes mellitus veya 4 kg'dan fazla bebek doğumu
- Hipertansiyon (kan basıncı 140/90 mmHg'dan fazla)

- Yüksek dansiteli lipoprotein değeri 35mg/dL'den az ve/veya Trigliserit değeri 250mg/dL'den fazla)
- Polikistik over sendromu

2.3.6.2.Obezite

Adipoz dokunun üç primer fonksiyonu vardır. Bunların ikisi iyi bir şekilde açıklanmış ve tanımlanmıştır: enerjiden zengin yağ asitlerinin trigliserid biçiminde depolanma yeri olarak görev yapması ve uç dokularda metabolizma için nöral, endokrin ve lokal sinyallere yanıt olarak gliserol ve yağ asitleri içeriğinin kontrollü salınmasına etki etmek. Adipoz dokunun üçüncü ve gittikçe artan bir rolü metabolizmayı düzenleyen bir dizi faktör salgılayan bir endokrin organ olarak işlev görmesidir. Obezite, aşırı yağ dokusu kütlesi bulunması durumu olarak tanımlanır. Obezite; hiperlipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes mellitus ve erken ölüm gibi önemli sağlık problemlerine yol açmaktadır. Obezitenin değerlendirilmesinde pek çok yöntem kullanılır. Bunlar arasında vücut yoğunluğu, toplam vücut suyu, toplam vücut potasyumu, ağırlık/boy indeksleri(BMI), bel/kalça oranı ve deri kıvrım kalınlığı gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Tip 2 Diyabet ile Obezite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Tip 2 diyabetlilerin % 5'i obezdir. BMI'si 35 kg/m²'nin üzerinde olan kişilerde diyabet görülme riski 80 kat artmaktadır²⁴.

2.3.6.3. Tip 2 Diabetes Mellitusun Evreleri ^{18,23}:

Tip 2 DM üç evreye ayrılır:

1- Preklinik evre: Beta hücre fonksiyonları nispeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

2-Bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dL’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde hiperinsülinemi devam etmekle beraber periferik direnci aşamamaktadır. Özellikle bol karbohidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür. Bu da makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

3-Görünür diyabet dönemi: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlk ve en önemli mekanizma, beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Genetik olsa da, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma, karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Görünür diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetikler yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığından insülin tedavisine ihtiyaç duyar²³.

2.4.LEPTİN

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos = ince kelimesinden alan, hormonal protein ürünüdür. Başlangıçta doyumluk ve enerji homeostaz ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin, adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren bir yapıdır. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir.

Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları; Beslenme davranışının düzenlenmesi, metabolizma hızının ayarlanması, sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, anjiyogenezin uyarılması, termoregülasyon, büyüme ve gelişmeye etkisidir²⁵.

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir^{26,27}. Kanda iki formda bulunur; serbest ve proteine bağlı. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir²⁵.

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2–3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner²⁸. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda daha yüksek oranda subkutan yağ dokusunun bulunması nedeniyle, aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür²⁹.

2.4.1. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu

Bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. Leptin sentezini İnsülin, glukokortikoidler, obezite, besin alımı ve prolaktin stimüle ederken, Trioid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma, sigara, kilo kaybı ve katekolaminler leptin düzeyini azaltırlar^{30–37}.

Rodent ve ark. insanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar tarafından itrah edilir³⁸. Bir tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji regülasyonu dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Leptin reseptör izoformları sadece adipoz doku tarafından değil, diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer stokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleiotropik etkiler yapar. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, burada salgılandığını ve bu hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

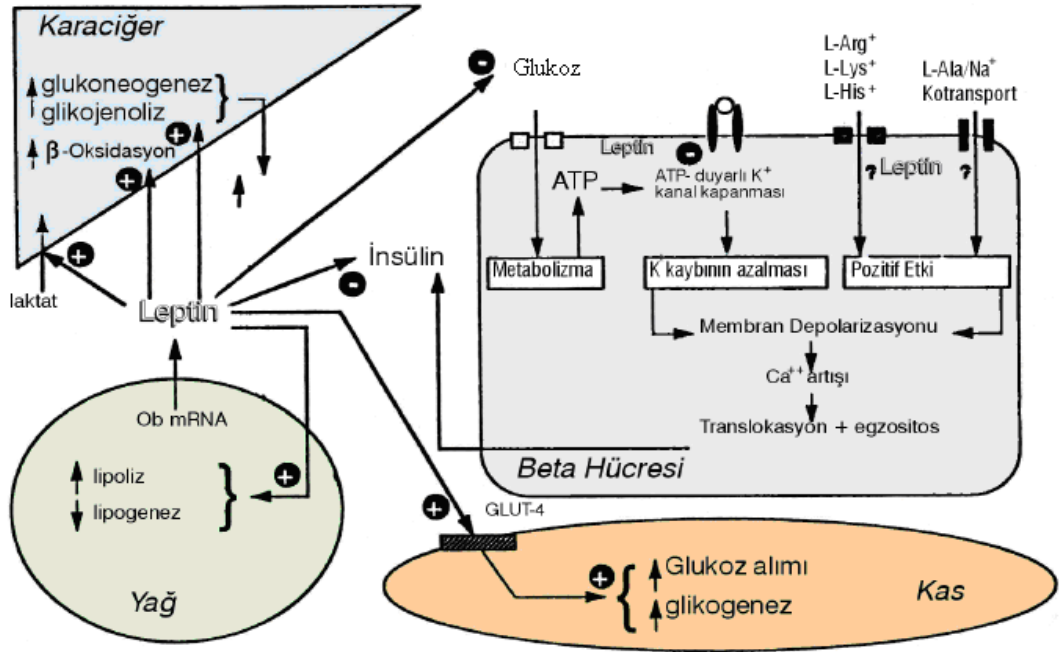
Halen leptin mutasyonunun obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur³⁹. Bu çalışmalar sonucunda şu an bilinen leptin veya reseptörlerinde oluşan mutasyonun nadiren obeziteye neden olduğudur. Bunun tüm obez popülasyonun obezite nedeni olmadığı düşünülmektedir⁴⁰.

Leptinin büyümede etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Büyüme hormonu eksikliği vücut yağ oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birlikte^{40,41}. Büyüme hormonu tedavisi akut olarak plazma leptin konsantrasyonlarını etkilemese de⁴² uzun sürede vücut yağ oranını ve leptin konsantrasyonunu düşürür. Plazma leptin seviyelerindeki düşüş uygulanmış olan büyüme hormonu tedavisinin başarısının bir markırı olabilir⁴³.

Leptinin, büyüme hormonu üzerine bir etkisinin bulunup bulunmadığı açıklık kazanmamıştır. Bu konu ile ilgili ve birbiri ile çelişen iki görüş bulunmaktadır. Birincisine göre leptin büyüme hormonu sekresyonunu stimüle etmektedir, leptin rezistansı bu etkiyi azaltmaktadır⁴⁴. Diğerine göre ise leptin büyüme hormonu sekresyonunu inhibe etmekte, böylece obez bireylerde düşük düzeyde büyüme hormonu sekresyonu gözlenmektedir. Büyüme hormonu kullanımının leptin üzerine kısa dönemde uyarıcı, uzun dönemde ise baskılayıcı etkisi vardır. İnsanlarda açlıkta, büyüme hormonu ve IGF-I düzeyleri üzerine leptinin rolünün bulunup bulunmadığı tartışmalıdır⁴⁵.

2.4.2. Leptin ve İnsülin

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülin dir. İnsülin ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir (Şekil 3)^{48,49}. Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemi durumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonuna pozitif etkisi gözlenmiş olmakla birlikte insanlarda durum aynı değildir. Yapılan birçok çalışmada postprandial fizyolojik hiperinsülineminin veya kısa süreli hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun, insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine veya insülin rezistansının (IR) hem insülin, hem de leptin düzeyini artırmasına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir⁵⁰.



Şekil 3. Glukozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile Düzenlenmesi⁴⁹.

Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur⁵⁰. Kuatelet indeksi düşük farelere insülin verilmesi leptin düzeyini akut olarak yükseltirken, obez Zucker (fa/fa) farelerde böyle bir yükselme görülmemektedir. Genetik obez Zucker (fa/fa) farelerde leptin geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptin direnci sonucunda ob gen transkripsiyonunda ve dolayısıyla serum leptin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Fa/fa farelerde hiperinsülinemi nedeni ile maksimum insülin uyarısı olduğu için dışardan insülin verilmesinin leptin sekresyonunda bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir⁵¹.

İnsülin salgılayan pankreatik β -hücrelerinde fonksiyonel uzun form(obRb) leptin reseptörlerinin varlığı saptanmıştır. Bunun yanında hem leptinin hem de insülinin aynı sinyal iletim yollarını kullanarak etki gösterdikleri bulunmuştur⁵². Hem insülin hem de leptin etkilerini hipotalamustaki nöronlar üzerinden gerçekleştirirler⁵³.

Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda insülin verilmesinden sonra insülinin 4 saate kadar bir etkisinin olmadığı, 6 ile 8.5 saat sonra ise serum leptin seviyesinin yaklaşık 1.5 kat yükselttiği bulunmuştur⁵⁴. Bu nedenle insanlarda insülinin leptin üretimini akut (5 saate kadar) olarak uyarmadığı uzun sürelerde (24,72,96 saat) uyardığı, bunun da muhtemelen hiperinsülineminin yağ dokusundaki sinirsel iletiminin etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür⁴⁹.

Mantzoros ve arkadaşları ile McGregor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda^{52,53} aynı vücut kütle indeksine sahip Tip 2 DM hastaları ve diyabeti olmayan kişilerde, plazma leptin seviyesi ile vücut kütle indeksi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca insülin veya oral antidiyabetik tedavi alanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir. Obez kişilerde leptin seviyesindeki yüksekliğin nedeni, leptin reseptöründeki bir defekt veya blokaj ile açıklanmaya çalışılmıştır⁵³. Tip 2 DM hastalardaki plazma leptin düzeyi vücut kütle indeksine bağlı iken, yaş ve etnik kökenden bağımsız olduğu bilinmektedir. Aynı vücut kütle indeksi'ne sahip olan Tip 2 DM'li kadınlardaki leptin seviyesi erkeklere oranla yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur⁵⁵.

Leptinin insülin sekresyonuna etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Leptin, β hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek insülin salınımını baskılar. Böylece, β hücreleri insülin salınımı için depolarize olamadan hiperpolarize olurlar. Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığı göstermiştir, bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu etki doza bağımlı gibi görünmektedir^{56,57}.

Bunun yanında Kamohara ve ark. leptinin tüm vücut glukoz metabolizmasını akut etki ile plazma insülin düzeylerindeki değişikliklerden bağımsız olarak düzenlediğini göstermişlerdir. Normal farelerde leptinin dolaşımdaki insülin düzeylerini değiştirmeden kas ve kahverengi adipoz dokuya glukoz alımını, tüm vücut glukoz turnoverini ve glukoz oksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir⁵⁸.

2.5.Tip 2 Diabetes Mellitus'da İlaç Tedavisi

Plazma glukozunu düşürmede ağızdan kullanılan ilaçlar pankreasın β -hücrelerini uyararak insülin salgılanmasını artıran sülfonilüreler ve hepatik glukoz oluşumunu azaltan biguanidler kullanılmaktadır. Biguanid grubundaki Metformin, hepatik glukoz oluşumunu azaltır. 1997 yılında thiazolidinedion grubunun ilk ilacı olan troglitazonunun piyasaya çıkmasına kadar dokudaki insülin sensitivitesini arttıran tek ilaçtı⁵⁹.

2.5.1.Sulfonilüreler

1950'li yıllardan beri kullanılan Tip 2 diyabetin tedavisinin temel taşıını teşkil eden ilaç grubudur. Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastaların takriben % 70-80'nini sulfonilüreler oluşturur. Uygun dozlarda kullanıldıklarında bu gruptaki ilaçlar arasında küçük farklılıklar vardır.

Beta hücre membranını etkilerler. ATP bağımlı potasyum kanallarını aktive ederler. Böylece potasyum hücre içinde kalır. Hücre membranı depolarize olur. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum hücre dışından hücre içine girer. Hücre içi kalsiyum artınca insülin granülleri hücre yüzeyine taşınır ve dolaşıma insülinin geçmesi kolaylaşır.

Sulfonilürelerin karaciğer, periferik ve kas dokuları üzerine etkileri olduğu ve bu ekstra-pankreatik etki ile insülinin reseptöre bağlanmasını ve insülin duyarlılığını artırdığı, hepatik glukoz yapımını azalttığı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte glukoz metabolizması üzerine bu faydalı etkilerinin primer bir etki mi olduğu, yoksa glukoz toksisitesinin

düzelmesine sekonder olarak mı geliştiği net değildir⁵⁹. Sulfonilüreler genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo almadır. Obez hastalarda ilk tercih edilecek ilaç değillerdir. Düşük dozda başlayarak maksimal doza kadar çıkılmalıdır. Öğünlerden önce günde 2–3 kez kullanılmalıdır.

2.5.2. Biguanidler

Günümüzde kullanımda olan tek biguanid üyesi metformindir. Metformin özellikle obez tip 2 DM'li hastalarda tedavide ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Tip 2 diyabetli hastalara metformin uygulanması hepatik insülin direncinde azalma, endojen portal ven insülinin etkinliğinde artış ve hepatik glukoz üretimi ile açlık hiperglisemisinde sonuçlanır. Açlık plazma insülin seviyeleri ya değişmemiş veya ılımlı olarak azalmıştır. Tedavi etki mekanizmaları tamamen farklı olsa da, metformin genellikle hiperglisemiye sulfonilüre tedavisi ile yaklaşık aynı oranda azaltır⁵⁹. Genellikle iyi tolere edilmesine karşın yüksek dozlar mide-barsak sisteminde yan etkilere sebep olabilir.

Yemeklerden sonra, günde 2–3 kez alınmalıdır ve etkin dozu günlük 2.5 gr'dır. İnsulin resistansını azaltarak açlık kan glukozu'nu ve HbA1c' yi düşürür. Hipoglisemiye genellikle neden olmaz. Metformin, kardiyovasküler hastalığa sahip olanlarda faydalı etkilere sahiptir. Kilo almayı önleyebilir ve böylece obez Tip 2 DM' lilerde ilk tercih edilecek ilaçtır. Hiperlipidemik hastalarda trigliserid ve LDL-K da azalmalara neden olarak lipid profilini düzeltebilir.

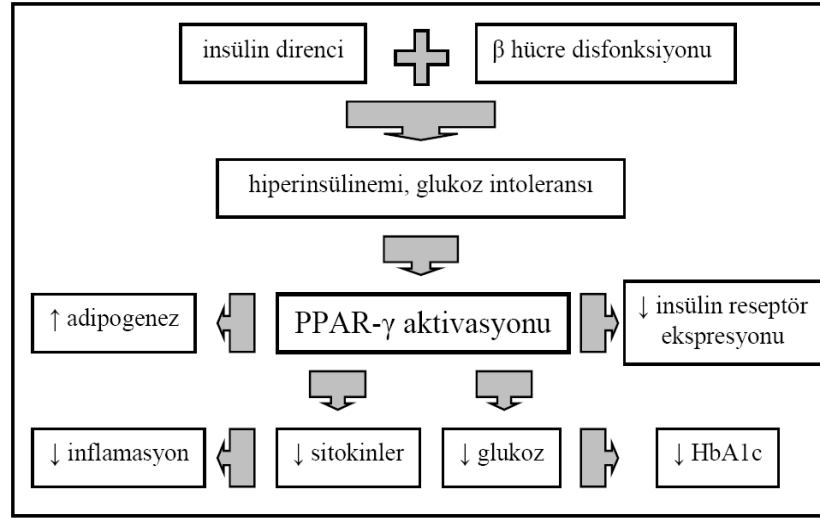
2.5.3.Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Akarboz)

Kompleks karbohidratların bağırsaktan absorpsiyonu geciktiren ilaçlardır. Enterositlerde bulunan alfa glukozidaz enzimlerinin kompetitif inhibitörleridir. Özellikle post-prandiyal hiperglisemide etkilidirler. Kompleks karbohidratların parçalanmasını sağlayan enzimleri inhibe ettiklerinden glukoz emilmesini etkilemezler. Genellikle hipoglisemi yapmazlar. Monoterapi olarak sulfonilürelerden ve metforminden daha az etkilidirler. En önemli yan etkileri gastrointeistinal sistem üzerinedir. Düşük dozla başlayıp 1–2 hafta aralarla arttırılmalıdır. Öğünlerle birlikte verilmelidir. Etkin dozları 300 mg/gün'dür⁵⁹.

2.5.4.Thiazolidindionlar

Thiazolidindionlar lipid düşürücü ajanlar için tarama yapılırken 1970'li yılların sonlarına doğru keşfedilmişlerdir. " Ciglitazon " orijinal bir bileşiktir, insülin-rezistan diyabeti olan rat modellerinde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye azalttığı fark edilmiştir.

1980'lerde glitazon yapısı içeren bir çok türev sentez edilmiştir. Sonuçta klinik kullanım için üç tiazolidindion olan troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon onay almıştır. Periferik dokularda insülin rezistansını azaltarak etkinlik gösterirler. İnsülin "Sensitizer" ismi de verilir. Bu grup ilaçlar nüklear reseptör olan "Peroksisome proliferator-activated reseptor (PPAR)'le bağlanarak etkinlik gösterirler^{59,60}.



Şekil 4. PPAR-γ'nın vasküler fizyolojideki merkezi rolü⁶¹

Bu grubun ilk prototip ilacı olan troglitazon ciddi hepatotoksisite ve ölümlere yol açması nedeniyle 2000 yılında klinik kullanımdan çekilmiştir. Bu grubun diğer ajanları olan rosiglitazon ve pioglitazon tedavide kullanılmaktadır. Bugüne kadar bu ajanlarla ilgili çok ciddi hepatotoksisite ve ölümler bildirilmemiş ise de potansiyel olarak hepatotoksisite yapabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır⁵⁸. Rosiglitazon esas olarak kas ve yağ dokusunda insülin sensitivitesini artırarak etkinlik gösterir(Şekil 4). Rosiglitazonun tüm etkilerinde PPAR γ reseptörü büyük rol oynamasına rağmen lipid üzerine etkilerinde ve antiaterojenik etki gibi diğer bazı etkilerde PPAR α reseptöründe rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Rosiglitazon günde bir ya da iki kez 4-mg dozlarında uygulanır^{59,61}.

Monoterapi olarak Tip 2 DM'lilere verildiğinde β hücre fonksiyonunu düzelttiği, plazma glukoz seviyesi, insülin, C-peptid ve HbA1c seviyelerinde düşme olduğu görülmektedir. Bu ajanların serbest yağ asitlerini azalttığı, LDK-K'yı artırdığı, kilo almaya neden olabildiği, genellikle hipoglisemi yapmadığı, ödem yaptığı için kalp yetmezliğinde kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir⁵⁹.

2.5.5.Meglitidler (Glinidler)

Prandiyal gliseminin kontrolü için yeni ajanlar olarak ortaya çıkarılan repaglinid (benzoik asit derivesi) ve nateglinid (fenilalanin derivesi) sulfonilüre yapısında olmayan fakat sulfonilüre reseptörlerine bağlanarak aynı şekilde insülin sekresyonunu artıran ilaçlardır. Kısa süre etkili olmaları nedeniyle öğünler arasında ve geceleyin daha az oranda hipoglisemi ortaya çıkabilmektedir. Özellikle post-prandiyal hiperglisemide etkilidirler. Sulfonilüre gibi kilo almaya neden olabilirler. Nateglinid daha kısa etkilidir. Bu yeni ilaç grubu hem monoterapide ve hem de metformin ile kombine olarak kullanılabilir.

En uzun süreli Tip 2 DM çalışması olan "The UK Prospective Diabetes Study " UKPDS'de Tip 2 DM'nin ilerleyici bir hastalık olduğu, 3 yıllık Oral antidiyabetik (OAD) monoterapisinden sonra hastaların %50 den daha fazlasında optimal glisemik kontrolün bozulduğu (HbA1c>%7) görülmüştür. Hem Tip 2 DM'nin patogenezinde ilerlemelere ve hem de UKPDS sonuçlarına göre günümüzde tip 2 DM için ideal bir tedavi modeli olmasa da erken kombine tedavinin faydalı olduğu görüşü kabul edilmektedir^{59,60}.

Kombine tedavisi: Tip 2 DM'li hastaların takiben 2/3'ü sulfonilüre kullandıkları için genellikle maksimum sulfonilüre dozuna rağmen glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalara diğer OAD'ler eklenmelidir.

Sulfonilüre + metformin: Bu kombinasyonun Tip 2 DM'nin patogenezi göz önünde tutulursa faydalı ve en sık kullanılan bir yöntem olduğu görülecektir. Bu şekilde kullanımında belirgin kilo alma olmadığı gibi glisemik kontrol de düzelmektedir.

Sulfonilüre + tiazolidinedion: Sulfonilüre ile birlikte rosiglitazon veya pioglitazon kullanan hastalarda sulfonilüre monoterapisine göre AKŞ'de ortalama 25–45 mg/dL' lik ve HbA1c' de % 0.6–1.0'luk azalma, HDL-K ve LDK-K'da artma olduğu saptanmıştır.

Sulfonilüre + alfa-glukozidaz inhibitörü: Sulfonilürelere akarboz eklendiğinde özellikle post prandiyal hiperglisemide belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.

Metforminle başlayan kombinasyonlar ise;

- Metformin+ Sulfonilüre
- Metformin+ Tiazolidinedion
- Metformin+ Meglitinid
- Metformin+ Alfa-glukozidaz inhibitörleridir.

2.6.SERBEST RADİKALLER

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Elektronlar orbital denen bölgelerde dönerler. Her orbital normal şartlarda birbirine zıt yönde dönen 2 elektron ihtiva eder. Serbest radikaller ortaklanmamış elektron içerir. Reaktif oksijen türleri, oksijen radikalleri ve oksijenden türeyen, ama radikal olmayan singlet oksijen ve hidrojen peroksit gibi moleküllerin genel adlandırılmasıdır(Tablo 2)^{62,63}. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller organizmada normal koşullar altında sürekli oluşmaktadır. Bu da en sık olarak elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile veya oksidazlar ile tek elektron transferi ile oluşmaktadır⁶².

Tablo 2. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri⁶³

Hidrojen radikali	H [•]	Bilinen en basit radikal.
Süperoksit radikali	O ₂ ^{•-}	Oksijen metabolizmasının ilk ana ürünü.
Hidroksil radikali	OH [•]	En toksik oksijen metaboliti.
Singlet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu.
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf.
Perhidroksi radikali	HO ₂	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.
Triklorometil radikali	•CCl ₃	CCl ₄ metabolizması ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal.
Nitrojen oksit	NO	L-arjinin aminoasitinden in vivo üretilir.
Nitrojen dioksit	NO ₂	NO'nin oksijen ile reaksiyonundan üretilir.
Alkoksil	RO [•]	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti

Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla olur⁶². Ayrıca iyonize radyasyon da serbest radikal oluşumuna sebep olabilir. Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanabilmektedir⁶⁴. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar.

2.6.1.Biyolojik Sistemlerde Oluşan Reaktif Oksijen Ürünleri

Biyolojik sistemlerin en önemli serbest radikalleri oksijen kaynaklı olanlarıdır. Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır. Reaktif Oksijen türleri canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir. ROS, mikrozomal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asit metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksitin sentezi esnasında üretilmektedir.

2.6.2.SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünü olarak, bazı çevre kirliliği yapan maddelere maruz kalınması veya radyasyon sonucu oluşurlar. Bunlar oldukça reaktif özellikte olduklarından hücre organellerine zarar verebilirler ve birçok hastalıkta rol oynayabilirler⁶⁵. Dejeneratif hastalıkların çoğunun serbest radikal reaksiyonları kaynaklı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında ateroskleroz, kanser, inflamatuvar eklem hastalığı, astım, diyabet ve dejeneratif göz hastalığı sayılabilir⁶⁶.

Serbest radikal patolojisi, hücre membranlarındaki ve diğer makromoleküllerdeki nükleik asit gibi anahtar biyomoleküllerin yüksek oranda radikal reaksiyonlarına maruz kalmasını kapsar⁶⁷. Reaktivitelerine bağlı olarak, serbest radikaller tüm hücresel komponentlerde defalarca reaksiyona girer ve hücre için çok toksiktir. Tüm hücresel komponentler doymamış bağlar ve tiyol grupları seviyesinde serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girebilirler⁶⁸.

2.6.2.1.Proteinler Üzerine Etkileri

Amino asit kompozisyonları, proteinlerin serbest radikal hasarından ne derece etkileneceğini belirler. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Proteinlerin lizin, arjinin, prolin ve treonin rezidülerinin yan zincirlerinin metal katalizli oksidasyonu protein karbonil türevlerinin oluşumuna yol açar. Protein karbonilleri sadece proteinlerin doğrudan oksidasyonu ile değil, aynı zamanda indirgeyici şekerler ve poliansatüre yağ asitleri' nin (PUFA) oksidasyon ürünleri ile proteinlerin fonksiyonel

gruplarının etkileşimi sonucunda da oluşabilirler. Triptofan, fenilalanin, tirozin, histidin, metionin, sistein gibi amino asitleri içeren proteinlerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için, serbest radikal reaksiyonlarından kolaylıkla etkilenmektedirler^{69,70}.

2.6.2.2.Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen ürünleri DNA üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir. İyonize edici radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller DNA'yı etkilemekte ve siklobutan primidin dimerleri, diprimidinler, tek zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağları oluştururlar. DNA polimerazı inhibe ederler. Hücrede mutasyon ve ölüme yol açarlar⁷¹.

2.6.2.3.Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

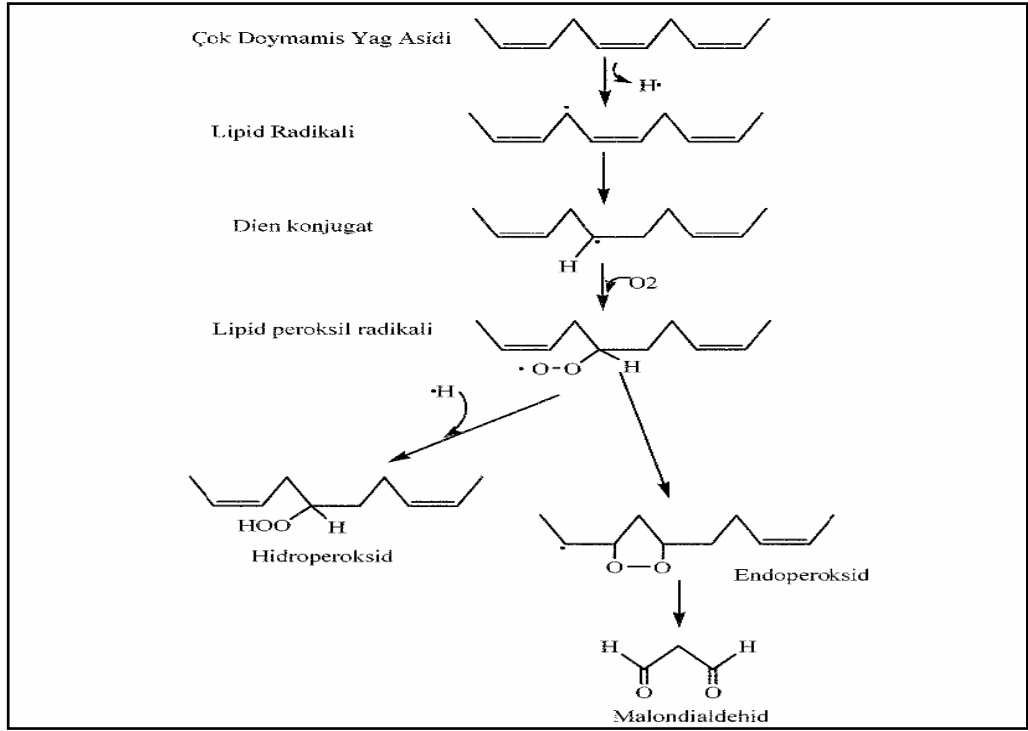
Biyomoleküllerin hemen tümü serbest radikaller tarafından tutulabilir. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipitlerdir. Hücre membranları doymamış yağ asitlerinden zengin olduğu için okside edici radikaller tarafından kolayca tutulurlar. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipid peroksidasyonu hasar vericidir, çünkü kendiliğinden ilerleyen zincir reaksiyonları devam eder⁷¹. Lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açmakta ve DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girerek karsinogenik özellik taşımaktadır⁶⁹.

2.6.2.4.Sitozolik Moleküller Üzerine Etkileri

Sitoplazmik serbest radikallerin etkisi ile sitozoldeki proteinler değişime uğramaktadır. Süperoksit radikallerin ya da hidrojen peroksitin demirle reaksiyonu sonucu hemoproteinlerden olan oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesi serbest radikallerin toksik etkisinin bir başka örneğidir⁶⁹.

2.7.LİPİD PEROKSİDASYONU

Hücre membranları okside edici radikaller tarafından kolayca etkilenen poliansature yağ asitlerinden zengindir. Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olmaktadır. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitleri de oluştururlar. Böylece reaksiyonun otokatalitik bir biçimde yürümesi sağlanmaktadır (Şekil 5)⁷².



Şekil 5.Lipid Peroksidasyonu⁷²

Lipid peroksidasyonu lipid hidroperoksitlerinin aldehit (MDA) ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir⁷³. MDA, yağ asiti oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi bir korelasyon göstermektedir.

Lipidlerden araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise “enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu” adı verilmektedir. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması nedeniyle reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membranın geçirgenliği ve akışkanlığı ciddi şekilde hasar görür.

Peroksidasyonla oluşan malondialdehit, membran bileşiklerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Membranda deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'ın neden mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu aıklamaktadır⁷³.

MDA oldukça reaktif bir dialdehit olarak proteinlerin serbest amino gruplarıyla, fosfolipitlerle veya nükleik asitlerle inter ve intra-moleküler bağ kurmakta ve böylece biyolojik moleküllerin yapılarında bozukluklara neden olmaktadır. Bu yapısal değişiklikler immün sistem tarafından tanınarak otoimmün cevapların ortaya çıkmasına neden olurlar⁷⁴.

2.8.Antioksidan savunma

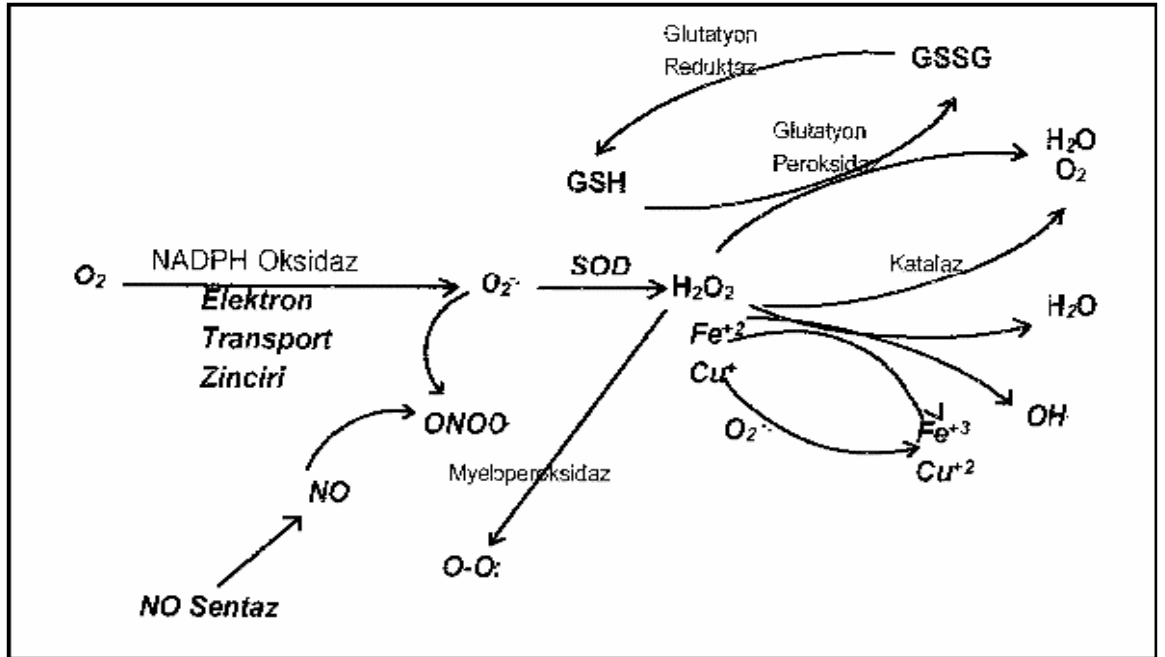
Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri iermektedir⁷⁵.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metalloenzim olarak da adlandırılırlar.

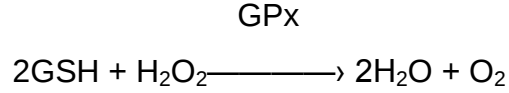
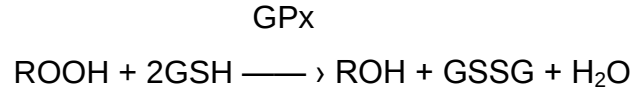
2.9.Antioksidan Enzimler

2.9.1 Glutasyon peroksidaz

Glutasyon peroksidaz ilk kez 1957'de Mills tarafından tanımlanmıştır. Glutasyon sisteminin ilk enzimi olan GPx, lipid peroksitlerini daha az toksik yağ asitlerine indirger, bunu yaparken de redükte glutasyonu (GSH) kofaktör olarak kullanır(Şekil 6)⁷⁶.



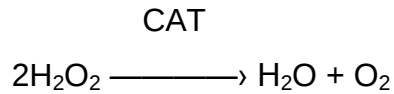
Şekil 6. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu⁷⁶



GPx'in selenyum bağımlı ve selenyumdan bağımsız olmak üzere iki tipi vardır. Farklı substratları kullanırlar. Selenyum bağımlı formu sitoplazmada bulunur ve düşük bir kapasiteye sahiptir. Selenyum bağımsız formu ise organik hidrojen peroksitleri kullanır ve daha yüksek bir aktiviteye sahiptir^{77,78}.

2.9.2 Katalaz

Katalaz enzimini, Sumer ve Dounce tarafından 1937'de kristalize halde saflaştırıldı. Her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe^{+3} bulunduran dört hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. SOD'un oluşturduğu H_2O_2 'yi peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar.

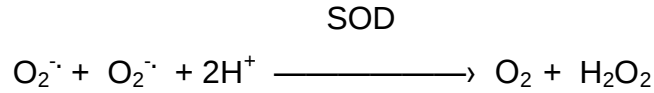


GPx'in H_2O_2 'ye karşı Km 'i katalaza göre daha düşüktür, yani düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'yi GPx parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz aktivite kazanır. Katalaz aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğundur^{79,80,81}. Kanseri dokularda katalaz sağlıklı dokulara göre daha yüksek bulunmuştur. Artışın tümör hücrelerinde enzim ekspresyonundaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.9.3.Süperoksit Dismutaz

Serbest radikallere karşı ilk savunma SOD enzimiyle sağlanır. SOD aktivitesi 1968'de McCord ve Fridovich tarafından tespit edilmiştir⁸². Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip diğer süperoksit molekülünü H₂O₂'ye indirger. Hücrelerin sitozollerinde, mitokondrilerinde ve plazmada bulunur.

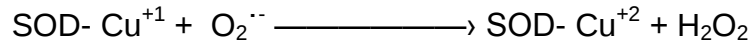
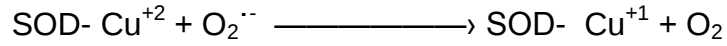
Bakır-Çinko, Mangan ve demir içeren 3 tipi vardır. İnsanda Cu-Zn SOD ve Mn-SOD izomerleri bulunur. Demir içeren SOD ökaryotik hücrelerde bulunmaz. Bu enzimler aşağıda gösterilen reaksiyonu katalizler.



Bu dismutasyon reaksiyonu süperoksit radikalının anyon ve katyon formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4.8'de kendiliğinden de oluşur, ancak fizyolojik şartlarda yani pH 7.35 ile 7.45 arasında çok daha yavaş oluşacaktır. SOD enzimi varlığında pH en az 7.4 olduğu koşullarda bu reaksiyon dört kat daha hızlıdır⁶².

Cu-Zn SOD, sitozolde ve lizozomal fraksiyonlarda bulunur ve dimeriktir. Cu-Zn SOD enzimi 32 kDa molekül ağırlığında iki alt birimden oluşmaktadır⁸³. Tüm alt birimler aktif bölgelerinde metal kümesi içerir ve Cu ve Zn atomları arasındaki köprü histaminle sağlanmaktadır. Cu-Zn SOD antioksidan savunmada ilk sırada yer alır⁸⁴.

Mitokondrial form olan Mn-SOD, tetrametriktr, ve kofaktörü mangandır. Mn-SOD'lar bakterilerden yüksek yapılı organizmalara kadar pek çok kaynaktan izole edilmiştir. Mn-SOD 96 kDa molekül ağırlığındadır⁸⁴. Her iki SOD'ın katalizlediği reaksiyon aynıdır. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktadır. Böylece lipid peroksidasyonunu önler. SOD'un, süperoksit anyonuna etkisi Cu^{+2} ve bir arginin rezidüsünün guanido grubuna bağlanması, bu bağlanma sonucunda süperoksitten bir elektronun Cu^{+2} 'a transferi ile Cu^{+1} ve moleküler oksijenin meydana gelmesidir. İkinci bir süperoksit anyonu Cu^{+1} 'den bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak peroksiti meydana getirir ve enzim tekrar Cu^{+2} formuna döner⁸⁵.



2.10.PARAOKSONAZ

2.10.1.Genel Özellikleri

Paraoksonaz organik fosforlu bir intektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteğine sahip A-esterazlar grubundan bir enzimdir⁸⁶. Enzimin memelilerdeki ilk araştırması ve koyun serumundan izole edilmesi 1960'da Main ve ark⁸⁷ tarafından gerçekleştirilmiştir. İnsan plazmasından tanımlanması 1961'de Erdos ve Bogss⁸⁸, karakteristiğinin belirlenmesi ise 1968'de Krisch⁸⁹ tarafından yapılmıştır. 1973 yılında Geldmacher-Von Mallinckrodt ve ark. ilk olarak insan serum paraoksonazı genetik olarak saptamışlardır⁹⁰. Mackness ve ark. ilk olarak HDL-ayırımı için santrifüj rotorunu geliştirdikten sonra

koyunlarda paraoksonaz aktivitesinin çoğunlukla apo AI içeren partiküllerde HDL ile birlikte bulunduğunu ve insan serumunun ultra santrifüjlenmesi ile enzimin kanda HDL yapısında taşındığını ortaya koymuşlardır.

Enzimin saflaştırılmasına ait çalışmalar 1970'de koyun serumundan paraoksonazın saflaştırılmasıyla başlanmıştır⁹¹. Paraoksonaz daha sonra 1986'da tavşan serumundan⁹², 1990'da ise La Du ve Eckerson⁹³ tarafından insan serumundan saflaştırılmıştır.

1989'lara kadar arilesteraz ile paraoksonaz aynı kimyasal grup içinde değerlendirilmiş ve iki enzime ortak EC 3.1.1.2 adı verilmiş, ancak farklı yapıda oldukları tayin edildikten sonra paraoksonaz fosforik triester hidrolazlar başlığı altında yeniden sınıflandırılmış ve EC 3.1.8.1 olarak isimlendirilmiştir⁹².

Enzimin aktivite ölçümlerine ait metodlar ise Eckerson⁹⁴ ve Furlong⁹³ tarafından geliştirilmiştir. 1993'de La Du ve ark. paraoksonazın amino asit yapısı ve bununla bağlantılı polimorfizm çalışmalarını yapmışlardır.

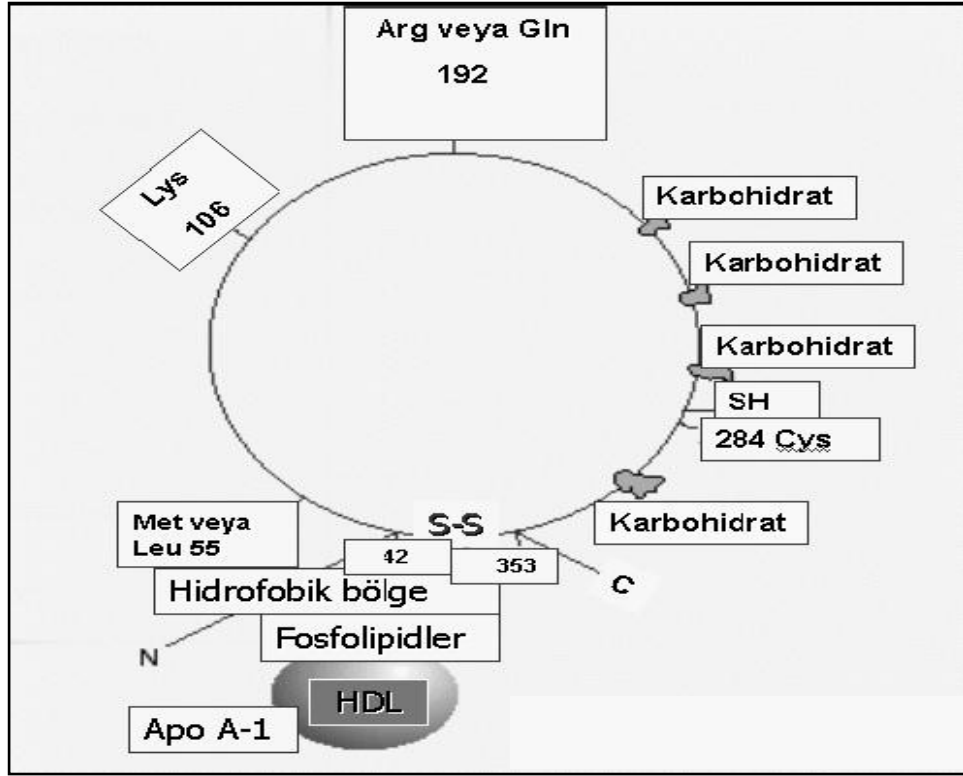
PON1'i kodlayan gen, 7.kromozomun q 21–22 bölgesine yerleşmiştir. İnsan serumunda saflaştırılan, minimum 43000 dalton ağırlığında olan PON1, 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır⁹⁵. İnsan serum PON1 enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olan bir enzimdir. Paraoksonaz gen ailesinin üyeleri PON1, PON2 ve PON3'dür. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin kalıntısı bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemezler⁹⁶.

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarda gsterilmiştir^{96,97}.

Deneysel ve klinik çalışmalar, aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu gstermektedir¹⁰⁷. Aterosklerozun ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoprotein olan LDL'dir. Damar duvarına girip oksidize olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturup ateroskleroza hızlandırır^{98,99}. PON1'in, LDL-kolesterolü bakır iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan görevini yerine getirdiği dřnlmektedir¹⁰⁰.

2.10.2.Yapısı

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilofataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43–45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır^{97,99,101}. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada rol oynamaktadır^{96,101}. Paraoksonaz enzimin yapısı şekil 7'de grlmektedir¹⁰².



Şekil 7. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı¹⁰²

PON1'in yapısında bulunan N terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi N terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır^{103,104}. PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur^{97,101}.

Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder^{98,105}. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir¹⁰⁶.

İnsan serum PON1 enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. konumda bulunan glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm; 55. pozisyonundaki metiyonin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. 192. pozisyonda glutamin varlığında PON1 A Tipi; 192. pozisyonda arginin varlığında ise B Tipi şeklinde ifade edilir. Ancak son zamanlarda A Tipi Q izoenzimi, B Tipi ise R izoenzimi olarak ifade edilmektedir ve PON1'in hem Q hem de R izoenzimlerinin LDL' yi oksidasyona karşı koruma özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Q izoenzimi paraoksone karşı düşük afiniteye sahip iken, R izoenzimi ise yüksek afiniteye sahiptir^{107,108}.

PON1 enzim aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller olduğu gözlenmiştir¹⁰⁹. PON1 enzimi parationun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. PON1 enzim aktivitesi -20°C'de bir yıl sabittir^{97,110}.

2.10.3.PON1 ve HDL'nin Enzimatik Aktiviteleri

HDL üzerindeki proteinler enzimatik (genellikle hidrolitik) aktivite gösterirler. Durrington ve ark. LDL üzerinde birikme gerçekleşmeden PON1'in lipid peroksitleri parçalamakla sorumlu olduğu hipotezini kanıtlamak için yaptıkları kontrollü çalışmada, saflaştırılmış PON1'in LDL'nin lipid peroksidasyonunu engellemede yüksek oranda etkili olduğunu gözlemlemişlerdir¹¹¹.

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH) oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır^{112,113}. PON1; LDL kolesterolü, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır¹¹³.

HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir^{83,84}. PON1, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder^{113,114}.

2.10.3.1.PON'un Okside-LDL İle Etkileşimi

HDL bağımlı PON, LDL'yi oksidasyona karşı korur. PON inhibitörlerinin HDL ile birlikte eklenmesiyle LDL oksidasyonunu artırması, hem PON inhibitörlerinin inaktivasyonuna hem HDL lipidlerinin total lipid peroksit oluşumuna katılmasına bağlıdır¹¹⁵. HDL'ye bağlı olduğu için in vivo serum PON'un başlıca görevi HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, birçok çalışma HDL bağımlı PON'un yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da (geçiş metal iyonları ve serbest radikaller aracılığıyla oksidasyon indüklendiğinde) engellediğini göstermiştir¹¹⁶. Bu etki PON' un lipoprotein-aracılıklı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON paraoksanda bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz edebilen bir esterazdır. Benzer ester bağı lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunur.

PON, yalnızca lipoprotein kaynaklı peroksitleri (kolesteril linoleat hidroperoksitleri) hidroliz etmekle kalmaz, bunun yanı sıra hidrojen peroksiti hidroliz eder. H_2O_2 , arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogenez esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türüdür ve oksidatif stres altında LDL oksidasyonuna neden olan ve subendotelyuma daha rahat geçebilen ROS'a dönüşür.

HDL kaynaklı PON'un H_2O_2 'i (peroksitlerle beraber) hidroliz etmesi, aterosklerozda rol alan potent oksidanların eliminasyonunda önemlidir. HDL kaynaklı PON, HDL fonksiyonları üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki PON'un peroksidaz benzeri aktivitesiyle ve HDL'nin antiaterojenik özelliklerine iştirak etmesiyle açıklanabilir¹¹⁷. N-terminalindeki hidrofobik sinyal peptidin, PON'un, HDL ile birleşmesindeki potansiyel rolü ve oksidatif ve inflamatuvar hasar bölgelerine transferi şu şekilde sıralanabilir¹⁰⁹:

1) PON sekretuar yoldan geçerek hepatosit plazma membranına bağlanır. PON'un N-terminali, HDL fosfolipidleriyle bağlanarak apo A-I ile stabilize edilir. HDL partiküllerinin hepatositlerden uzaklaştırılması, hepatosit plazma membranına geri infüzyonunu engeller.

2) PON intravasküler alana HDL ile beraber girer.

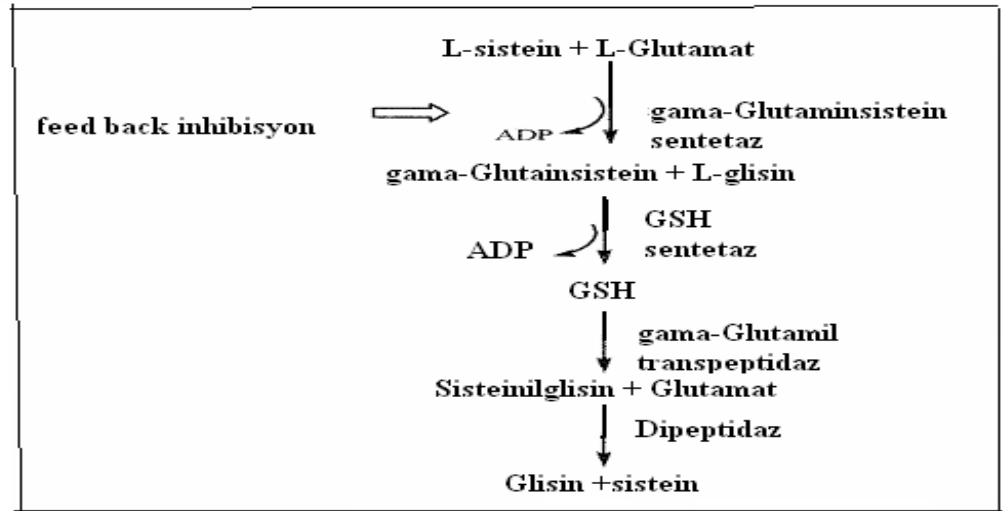
3) PON plazmada, N-terminali üzerinden fosfolipidlere transfer olur, daha statik koşullar altında endotel veya düz kas hücreleri üzerinden, kolesterolün apo A-I aracılığıyla toplanması esnasında diffüze olur.

4) PON intersisyuma, LDL birikim ve oksidan hasar bölgelerine girer.

2.11. Antioksidan Moleküller

2.11.1 Glutasyon

Tabiatta yaygın bir şekilde bulunan bu sülfürlü bileşik 1921 yılında Hopkins tarafından keşfedilmiş ve glutamil-sisteinden ibaret bir dipeptit olduğu zannedilmiştir. Ancak 1929 yılında kristal halde elde edildikten sonra yapısının tripeptit olduğu anlaşılmıştır¹¹⁸. Glutasyon sistein içeren bir tripeptid olup glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir (Şekil 8)⁷². Glutasyon hücrelerde en çok bulunan protein dışı endojen tiyoldür. Doku GSH düzeyi sadece senteze katılan enzimler tarafından düzenlenmez, tiyol içeren aminoasitlerin yeterince olması da oldukça önemlidir¹¹⁹.



Şekil 8. Glutasyonun biyosentezi⁷²

2.11.2 C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit; moleküler oksijen, nitrat, sitokrom a ve c bileşiklerinin indirgenmesine neden olan ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme kabiliyetinde olan suda eriyen bir vitamindir. Plazmada oksidan ajanlara karşı ilk antioksidan defansı oluşturur. LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı korumada yardımcı olur. Kollojen sentezinde, tirozin yıkımında, epinefrin sentezinde, safra oluşumunda ve pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak rol alır. Süperoksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüşmesini sağlar. Bu esnada kendisi dehidroaskorbata oksitlenir¹²⁰.

2.11.3 E Vitamini

E vitamini doğal olarak alfa, beta, gama, delta, gibi çeşitli formlarda bulunmaktadır. Bunlar içerisinde alfa tokoferol en geniş doğal dağılıma ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir⁶³. E vitamini ilk olarak Evans tarafından 1938 yılında bulunmuştur. Yağda çözünen vitamin olduğu için hem selüler hem de subselüler membranlarda ve lipoproteinlerde bulunur. Membranlarda oksijen radikallerinin ana temizleyicisidir. En aktif formu alfa tokoferoldür. Zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon görür. Hidrofobik kısmına hidrojenini kolaylıkla verebilen –OH grubu bağlıdır. Bu yüzden lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alloksil radikalleri yağ asidi yerine alfa tokoferolle birleşir ve reaksiyon zinciri kırılmış olur.

Böylece alfa tokoferol yeni bir radikal olan alfa tokoferol-O-1'e dönüştürülmüş olur. Bu radikalın ise başka bir yağ asidiyle birleşebilme aktivitesi düşüktür. Sonuçta zincir reaksiyonu durur. Oluşan bu tokoferoksil radikali membran yüzeyinde askorbik asitle reaksiyona girerek tekrar tokoferole dönüşmektedir^{120,121}.

9.4. Ekstraselüler Antioksidanlar

Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstraselüler antioksidan savunmanın temel yoludur. Örneğin, demir taşıyıcı protein transferrin bire üç demir bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir ve bakır iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve tepkime sayısı azaltılmış olur¹²². Laktoferrin, hemoglobin, miyoglobin, hemopeksin ve albümin hemen hemen aynı işlevselliktedir. Laktoferrinin nötrofillerde radikal oluşumunu önleyen bir ajan olduğu gösterilmiştir¹²³. Seruloplazmin bakırı bağlarken, glukoz, ürat ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizleme uğraşındadır. Tablo 3' de bazı ekstraselüler antioksidanlar verilmiştir¹²⁴.

Tablo 3.Ekstraselüler Antioksidanlar¹²⁴

Antioksidan	Etkileri
Askorbik asit	Hidroksil radikal giderici ve tokoferolü indirgeyici antioksidan vitamin.
Transferin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder.
Laktoferin	Düşük pH'lı ortamlarda demir iyonlarını bağlar.
Haptoglobilinler	Hemoglobin bağlayarak "hem" in salınmasını önler.
Hemopeksin	Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu inhibe eder.
Albumin	HOCl radikalini toplar, hem protinini ve bakır iyonlarını bağlar.
Seruloplazmin	Süperoksit radikalini nötralize eder, bakır iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleride toplar.
Glukoz	Hidroksil radikali giderici antioksidan moleküldür.

10.OKSİDATİF STRES

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif merkezinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşmaktadır. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızılmaktadırlar ve moleküler oksijenle kazara etkileşerek serbest oksijen radikallerini oluşturmaktadır. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılması bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Aktif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olmaktadır.

Oksidatif stres özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği göstermekte ve doku hasarına yol açmaktadır¹²⁵.

2.12.1.Diyabet Ve Oksidatif Stres

Diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur¹²⁶. 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 arttırdığı¹²⁷ ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır¹²⁸.

Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin doğrudan sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkübe edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir¹²⁹. Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü çalışmalar ile de desteklenmiştir.

2.12.1.2.Hiperglisemi Aracılı ROS Üretimi

Damar yatağında dolaşan glukoz konsantrasyonundaki artışın diyabetik komplikasyonların oluştuğu dokularda üç metabolik anormallik meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu metabolik anormallikler şunlardır:

- i. Poliöl (Sorbitol) yolu aktivitesinin artması,
- ii. Glukozun oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi
- iii. Non-enzimatik protein glukozillenmesi ve ilerlemiş glikasyon son ürünleri yolu ile serbest radikallerin oluşması

2.12.1.2.Poliöl (Sorbitol) Yolu Aktivitesinin Artması

Sorbitol, glukozdan fruktoz teşekkülü sırasında meydana gelen bir ara üründür¹³⁰. Glukozun bir alkolü olan sorbitol hücre membranından dışarıya zayıfça geçer ve hücre içi sorbitol metabolik yolu aktif olunca hücre içinde birikmeye neden olur¹³¹. Hiperglisemi ile birlikte diyabetik komplikasyonların asıl yükünü çeken dokularda (lens, sinir, retine, böbrek, kan damarları, iskelet hücreleri) glukozun hücre içine girmesi için insüline ihtiyaç olmadığından hücre içi glukoz kan seviyelerine ulaşır. Hücre içi glukoz miktarı fizyolojik seviyelerin üstüne çıkınca glukoz için yüksek Km değerine sahip olan aldoz redüktaz enzimi aktif hale geçer. Bu ise sorbitol yolunun açılmasına neden olur.

Sorbitol yolu, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri tarafından katalize edilen glukozun NADPH'ye bağımlı olarak sorbitole oksidasyonu ve sorbitolün de NAD'ye bağımlı olarak fruktoza redüksiyonudur^{130,131}. Sorbitolün hücre içi birikmesine bağlı olarak meydana gelen ozmotik şişme ve hipertonsite değişik dokulardaki morfolojik farklılaşmaların ve fonksiyonel değişikliklerin sebebi olarak görülmektedir¹³¹.

Ağır diyabette göz merceğine şeker alkollerinin (sorbitol gibi) birikmesi, kullanımı ve başka maddelere değişmesinin yavaşlaması yüzünden suyun tutulmasına neden olur. Böylece göz merceği şişmeye başlar ve katarakt gelişir^{130,132}.

Glukozun metabolizmasına ait üç metabolik yoldan sorbitol yolu çalışmaya başladığında sorbitolün fruktoza çevrilme kapasitesi aşılması halinde hücre içi sorbitol miktarı süratle artar. Ayrıca, teşekkül eden fruktoz ortamda mevcut olan hekzokinaz kapasitesini aşar. Fruktozdan teşekkül eden gliseraldehitin gliserole dönüşmesi ve gliserolün lipid sentezinde kullanılması diyabetiklerdeki hiperlipidemiği açıklamaktadır^{130,131}.

2.12.1.3.Glukozun Otoksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Bir geçiş elementinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Reaksiyonlar zinciri, süperoksit radikalının hidrojen peroksit üzerinden son derece reaktif olan hidroksil radikali oluşturması ile sonuçlanır. Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH'nın açığa çıkmasına yol açar. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında süperoksit radikali açığa çıkar. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikal üretimi artar. Mitokondri solunum zinciri başlıca hücre içi ROS üretim kaynağıdır. Normal solunum zinciri olayları sırasında sürekli olarak süperoksit radikali oluştuğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROS üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir¹³³.

2.12.1.3.Non-Enzimatik Protein Glikozillenmesi ve AGE yolu ile Serbest Radikallerin Oluşumu

Uzun süre yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalan dokularda, herhangi bir enzimin yardımı olmadan, çeşitli proteinlerin glukozla birleşmesine glikozillenme denmektedir. Bunlar arasında hemoglobin, bazal membran proteinleri, kollajen, hücre membranındaki proteinler, albumin ve dolaşımdaki diğer proteinler sayılabilir^{133,134}. Proteinlerin glikozillenmesi ile diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. İnsanda non-enzimatik protein glikozlenmesinin en iyi örneği hemoglobinin glikozillenmesidir. Pratikte üzerinde en çok çalışılan da eritrosit içi

Hemoglobin A(HbA)'ın glikozillenmesinin ölçülmesidir. En iyi incelenen HbA1c'nin non-enzimatik glikozillenmesidir.

Hemoglobinin B zincirindeki 1 nolu valin ile glukoz arasında non-enzimatik bimoleküler bir kondensasyon reaksiyonu sonucu kararsız bir Schiff bazı oluşur. Bu kararsız yapı Amadori düzenlemesi ile kararlı bir ketoamine dönüşür. Bu ketoamin hemoglobinin kolon kromatografisindeki HbA1c kısmını oluşturur. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelir. AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırarak endotel hasarına yol açtığı gibi, kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretebilme kapasitesine de sahiptirler. Yine AGE'lerin toksik etkileri arasında; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, kendi reseptörleri ile oksidatif stresi indükleyebilmeleri ve sonuçta nükleer faktör kapa B (NFkB) gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etmeleri ile gerçekleşmektedir ¹³³.

Araştırmalar AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış serbest radikallerin hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Giardino ve ark. hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğunu, lipid peroksidasyonunun önlenmesi ile AGE oluşumunun da önlendiğini bildirmişlerdir¹³⁵.

2.13.TİP 2 DM ve OKSİDATİF STRES

Tüm aerobik hücrelerde oluşan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi toksik oksijen radikalleri, DNA yapısını hasara uğratmakta, enzimleri inaktive, hormonları ise okside etmekte ve hücre zarında hasar oluşturmaktadır¹²⁵. DM'de uzun süreli hiperglisemi nedeni ile hücre dışı proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna bağlı olarak serbest radikal üretiminde artış olmaktadır¹²⁵. Hiperglisemide sorbitol yolunun aktivasyonuna bağlı olarak artan triozfosfatların oksidasyonu sonucu X-oksaldehit ve H₂O₂ gibi reaktif ürünler oluşmaktadır. Bu nedenle DM'de serbest radikal aktivitedeki aşırı artışa bağlı olarak oksidatif stres gelişimi beklenebilmektedir.

Glikozile protein oksidasyonu ile serbest radikallerin sentezinde artış, süperoksit dismutaz temizleyici gücünün azalması ve indirgenmiş glutatyonun yokluğu, DM'de artan oksidatif stresin kaynakları olarak kabul edilmektedir. Bunlardan başka metabolik stres, sorbitol yolundaki aktivite değişiklikleri, inflamatuvar aracılardan düzeylerindeki değişimler ve hipoksi ile iskemik reperfüzyon sonucu lokalize doku hasarı, oksidatif stresi arttıran nedenler arasında gösterilmektedir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilikasit(Trolox)	Aldrich
2,2'-azino-bis(3-etil benzo-tiazolin-6-sülfonik asit)diamonyum tuzu	Sigma
Potasyum persülfat	Aldrich
2-Tiyobarbitürik asit(TBA)	Merck
Trikloroasetik asit (TCA)	Sigma
1,1,3,3-tetraetoksipropan(TEP)	Sigma
Disodyumhidrojenfosfat 12-hidrat	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat dihidrat	Merck
Sodyum klorür	Sigma
Potasyum klorür	Sigma

3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler

Socorex 100–1000 µl,Socorex 10–100 µl	Santrifüj tüpü
Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 318)	Mezür
Vorteks (Firlabo318)	Balon joje
Spektrofotometre	Ependorf tüp
Hassas terazi (AND GR–200)	Küvet
Derin dondurucu (Jovan WX 530)	Etüv (Heraeus)
Su banyosu (Kotterman)	Santrifüj

3.3. Kullanılan Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Özellikler

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, EKİM 2007 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma randomize, prospektif, tek merkezli ve multidisipliner olarak planlandı. Çalışma öncesinde, Başkent Üniversitesi Hastanesi'nden Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve imzaları alındı (Anket Formu). Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunun bir nüshası katılımcı hastaya verildi.

Araştırma süresince WHO Helsinki Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

3.3.1.Hasta Grubu

Çalışmaya, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 kriterlerine göre yeni tanı almış, 73 yaşın altında olan tip 2 DM'li 50 kadın hasta dahil edildi. Böbrek yetmezliği olan, karaciğer hastalığı olan veya serum AST veya ALT düzeyleri normalin 2.5 katı üzerinde olan, aktif enfeksiyonu olan, laktik asidoz hikayesi olan, kararsız veya ciddi kararlı anjinası olan, konjestif kalp yetersizliği olan veya malignensisi olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması 59.84 ± 1.02 ve vücut kitle indeksi ortalaması 34.15 ± 0.84 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastalardan 25'si metformin tedavi grubuna, 25'i ise rosiglitazon tedavi grubuna randomize edildi. Rosiglitazon grubu 8 mg, metformin grubu 1700 mg günlük doz kullanmıştır.

İlaç tedavisi başlanmadan önce tüm hastalara, her hasta için normal vücut ağırlığına ulaşacak şekilde kalorisi hesaplanan diyet tedavisi verildi. Hastaların antidiyabetik (glimepirid), antilipidemik (atorvastatin) ve antihipertansif ilaçları (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) standardize edilerek en iyi metabolik ve kan basıncı kontrolü sağlanmaya çalışıldı. Tedavi öncesinde hastalardan kan örnekleri alınarak serum leptin ve oksidatif stres parametreleri ölçüldü. Üç aylık tedavi sonrasında oksidatif stres parametrelerinin ve leptinin ölçümleri yapıldı.

3.3.2. Kontrol grubu

Kontrol grubu, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, 30 sağlıklı kadından oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 57.80 ± 1.20 ve vücut kitle indeksi ortalaması 35.4 ± 1.28 olarak hesaplandı.

Kan örneklerinden elde edilen serumlar analiz yapılincaya kadar -70°C 'lik derin dondurucuda muhafaza edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait özellikler Tablo 4'de belirtilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 17.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Bağımsız grup ortalamaların karşılaştırılmasında; independent samples t-testi (Student t test), bağımsız grup ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise paired samples t-testi (esleştirilmiş Student t test)

kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki pearson katsayısı ile bakıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

FAKTÖRLER		HASTA (n=50)	KONTROL (n=30)
YAŞ ORTALAMASI		59.84±1.02	57.80±1.20
YAŞ (yıl)	≤60	19	19
	>60	31	11
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)		34.15±0.84	35.40±1.28
EGZERSİZ	Egzersiz yapan	11	9
	Egzersiz yapmayan	39	21
SOYGEÇMİŞ	1.dereceden	9	4
	2.dereceden	1	3
	Olmayan	31	23
EĞİTİM	Lise öncesi	32	21
	Lise sonrası	18	9
SİGARA	Sigara kullanan	7	3
	Sigara kullanmayan	35	27
	Sigarayı bırakan	8	-
ALKOL	Alkol kullanan	2	2
	Alkol kullanmayan	48	28

ANKET FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi(kg/m²):

Bel çevresi:

Kalça Çevresi:

Yağ miktarı:

Kalp Hastalığı: Evet () Hayır ()

Diğer Hastalıklar:

Eğitim durumunuz:

Lise ve öncesi () Üniversite ()

Alkol kullanımı(cevap evet ise süresi): Evet () Hayır ()

Sigara kullanımı:

İçmeyen () İçen () Bırakmış ()

Ekseri günlerde işte veya boş zamanlarınızda çoğunlukla günde en az 30 dakika egzersiz yapıyor musunuz?

Evet () Hayır ()

Hekim veya herhangi bir sağlık personeli tarafından (check-up, hastalık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi?

Evet () Hayır ()

Kan bağı olan akrabalarınızdan herhangi birinde diyabet var mı?

() Hayır

() Evet; 2. derece yakınlarda (büyükbaba/büyükanne, amca/hala, dayı/teyze, kuzen/yeğen)

() Evet;1.derece yakınlarda (baba, anne, kardeş veya çocuğunuzda)

3.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

3.5.1. Total Antioksidan Kapasite (TAC) Tayin Yöntemi

Total antioksidan kapasite tayini Re ve ark. tarafından modifiye edilmiş ABTS katyon radikalinin (ABTS⁺) dekolorizasyonu yöntemine göre yapıldı¹³⁶. Bu yöntemde laboratuvar koşullarında oluşturulan radikalın, serumda bulunan antioksidanlar tarafından baskılanması spektrofotometrik yöntem ile ölçülmektedir. Absorbans ölçümleri, 6. dakikada 30° C’de 734 nm’de yapılmıştır. Ölçümlerde kör olarak fosfat tampon çözeltisi kullanılmaktadır.

3.5.1.1.Örneğin Hazırlanması

ABTS katyon radikalinin hazırlanması:

0.0384 g ABTS 10 mL distile suda çözülerek 7 mM’ lık ABTS çözeltisi elde edildi. 0.0099 g potasyum persülfat 5 mL distile suda çözüldü (2.45 mM). ABTS çözeltisi ile potasyum persülfat çözeltisi 2:1 oranında karıştırılıp 12–16 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında saklanarak ABTS⁺ radikali elde edildi. Hazırlanan ABTS katyon radikali oda sıcaklığında saklandığında iki gün boyunca stabildir. ABTS⁺ radikali, absorbans ölçümü 0.700 ($\pm$ 0.020) olacak şekilde pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi ile seyreltili.

Fosfat tamponu (PBS) hazırlanması

8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na₂HPO₄.12 H₂O ve 0.24 g KH₂PO₄.2H₂O 1 L distile suda çözülerek hazırlandı.

Absorbansı ayarlanmış 1 mL ABTS⁺ çözeltisine 10 µL serum ilave edilerek vortekslendi ve 6. dakikada çözeltinin absorbansı okutuldu. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki formüle yerleştirilip % inhibisyon değeri formülle hesaplandı.

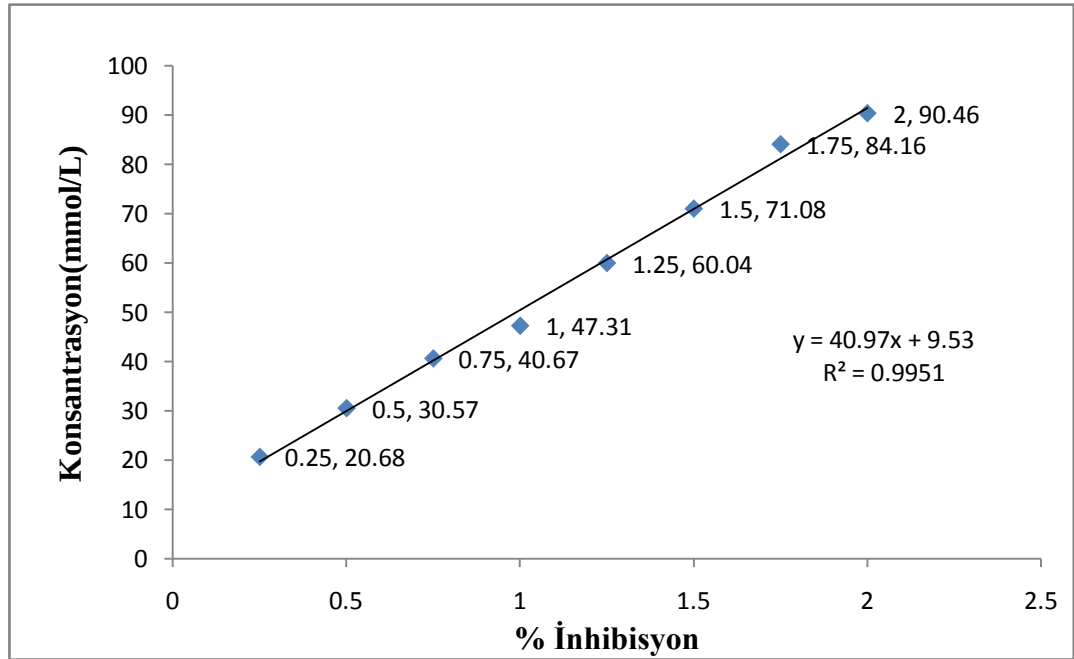
$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - (\text{Absorbans}_{\text{örnek}} / \text{Absorbans}_{\text{ABTS}} \times 100)$$

3.5.1.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

10 mL PBS içinde 0.0063 g Trolox'un çözülmesiyle elde edilen stok çözeltiden hareketle (2.5 mM) 2.25- 0.5 mM konsantrasyon aralığında 9 standart çözelti hazırlandı. 10 µL standart çözeltisi absorbansı ayarlanmış 1 mL ABTS⁺ çözeltisine ilave edilerek karıştırıldı ve 6. dakikada çözeltinin absorbansı spektrofotometrede okundu. Standartlar için absorbanstan hareketle hesaplanan % inhibisyon değerleri Tablo 5'de bulunmaktadır. Konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 5. TAC standartların konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri

Konsantrasyon(mmol/L)	%İnhibisyon
0.25	20.68
0.50	30.57
0.75	40.67
1.00	47.31
1.25	60.04
1.50	71.08
1.75	84.16
2.00	90.46
2.25	93.57



Grafik 1. TAC kalibrasyon grafiği

3.5.1.3.Yöntemin Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde ikişer kez olmak üzere birbirini izleyen 3 günde 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen değerler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Serum TAC düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Gün	0.73 0.75	0.94 0.95	1.05 1.07
2.Gün	0.77 0.74	0.96 0.94	1.05 1.04
3.Gün	0.75 0.76	0.94 0.95	1.03 1.05
Ortalama	0.75	0.95	1.05
Standart Sapma	0.02	0.01	0.02
Varyasyon katsayısı (CV)	2.6	1.05	1.9

3.5.1.4. Yöntemin Verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, üç farklı örneğe iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımların ölçümleri yapıldı. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Serum TAC düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı

	TAC (mmol/L)	% Verim
Standart I	1.75	
Standart II	1.25	
Örnek I	2.11	
Örnek I + Standart I	2.00	96.50
Örnek I + Standart II	1.57	96.91
Örnek II	1.99	
Örnek II + Standart I	1.89	93.97
Örnek II + Standart II	1.56	96.29
Örnek III	2.01	
Örnek III + Standart I	1.94	96.90
Örnek III + standart II	1.58	96.90
		% Verim Ortalama 96.25

3.6. Malondialdehit (MDA) Seviyesi Tayin Yöntemi

Serum malondialdehit tayininde, MDA'nın tiyobarbiturik asit ile konjugasyonu temeline dayanan yöntem kullanıldı¹³⁷.

3.6.1. Örneğin Hazırlanması

2- Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisinin hazırlanması:

% 0.67 (a/h)'lik TBA çözeltisi uygun miktarda TBA'in distile su içinde, manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülmesiyle elde edildi. TBA çözeltisinin taze kullanılması gerekmektedir.

Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisinin hazırlanması:

%20 (a/h)'lik TCA çözeltisi uygun miktardaki TCA'in distile su içinde çözülmesi ile hazırlandı.

500 µL TCA ve 1000 µL TBA çözeltisi üzerine 100µL serum (kör için distile su) ilave edildi ve karıştırıldı. Karışım su banyosunda 100°C'de 20 dakika inkübe edildi. Su banyosundan alınan numuneler buz banyosunda soğutuldu ve +5 °C'de 12 000g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst kısımdaki çözeltinin absorbansı 532 nm'de ölçüldü.

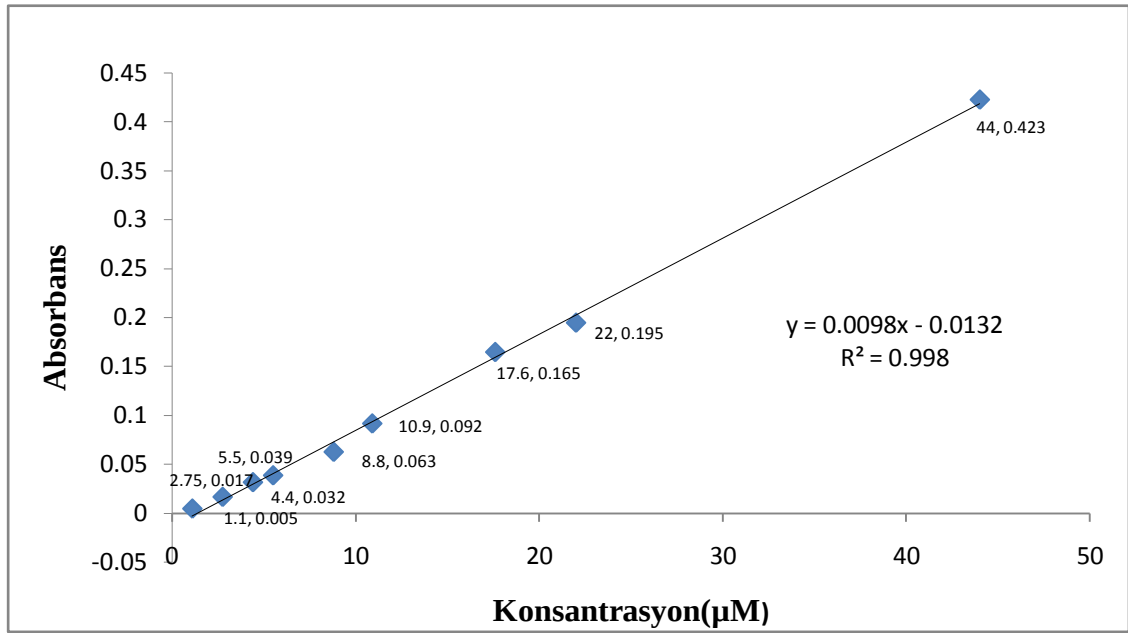
3.6.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

% 97'lik 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) çözeltisinden 100µL alıp distile su ile 10 mL'ye tamamlandı (Stok I, 44 mM). Stok I'den 10µL alınarak 10 mL'ye tamamlandı (Stok II, 44 µM). Stok II'den hareketle 44-1.1 µM konsantrasyon aralığında standart çözeltiler hazırlandı.

500 µL TCA ve 1000 µL TBA çözeltisi üzerine 100 µL standart çözelti ilave edildi. Karışım su banyosunda 100°C'de 20 dakika inkübe edildi. Sürenin sonunda karışım buz banyosunda soğutularak 532 nm'de absorbansı ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorbans değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik 2'de gösterilmektedir.

Tablo 8. MDA standartların konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (µM)	Absorbans
1.1	0.005
2.75	0.017
4.4	0.032
5.5	0.039
8.8	0.063
10.9	0.092
17.6	0.165
22	0.195
44	0.423



Grafik 2. MDA'nın kalibrasyon grafiği

3.6.3. Yöntemin Gün İçi ve Günler Arası Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde ikişer defa olmak üzere birbirini izleyen 3 günde 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Gün	4.6 4.5	4.7 4.5	4.2 4.1
2.Gün	4.2 4.4	4.6 4.8	4.5 4.4
3.Gün	4.5 4.6	4.9 4.8	4.3 4.5
Ortalama	4.5	4.7	4.3
Standart Sapma	0.1	0.2	0.2
Varyasyon katsayısı (CV)	2.2	4.2	4.6

3.6.4. Yöntemin Verimliliği

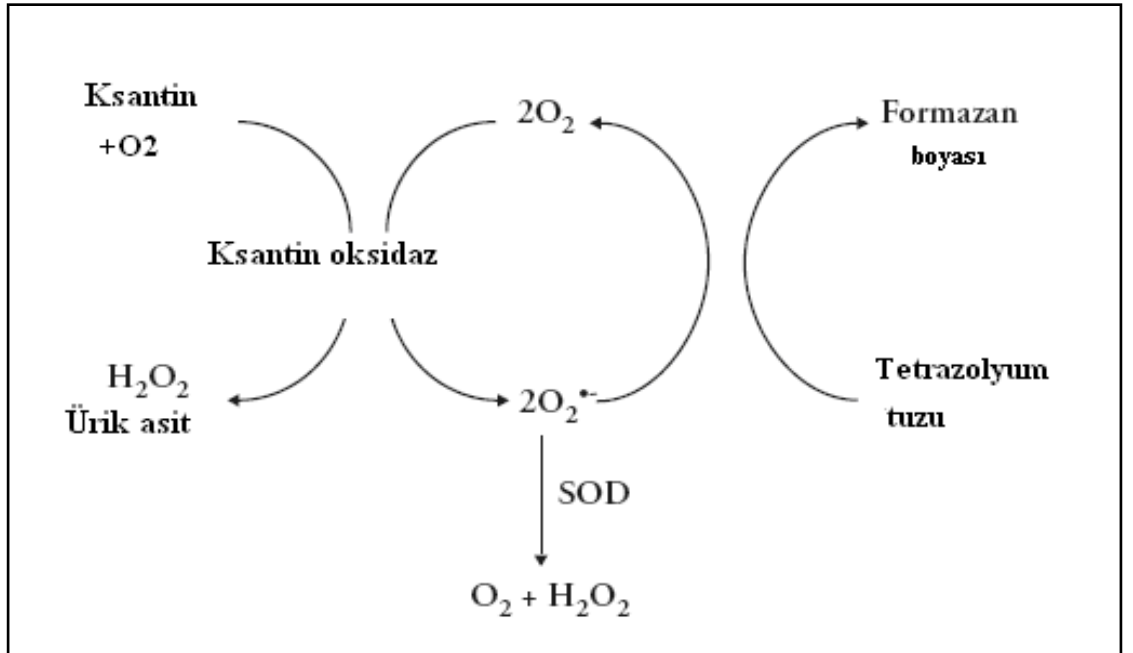
Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, üç farklı örneğe iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımlar analiz edildi. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı

	MDA (µM)	% Verim
Standart I	1.1	
Standart II	4.4	
Örnek I	2.38	
Örnek I + Standart I	6.7	99.80
Örnek I + Standart II	3.44	98.50
Örnek II	2.27	
Örnek II + Standart I	6.83	97.10
Örnek II + Standart II	3.40	98.08
Örnek III	2.17	
Örnek III + Standart I	6.66	99.90
Örnek III + standart II	3.44	95.30
		% Verim Ortalama 98.11

3.7. Süperoksit Dismutaz Aktivite Tayini

Cayman süperoksit dismutaz Assay Kiti (katalog no.706002), hipoksantin ve ksantin oksidaz tarafından oluşturulan süperoksit radikallerinin belirlenmesinde tetrazolyum tuzundan faydalanmaktadır (Şekil 9)¹³⁸. Bir SOD ünitesi süperoksit radikalının % 50 dismutasyonu için gerekli olan enzim miktarı olarak tanımlanır. Bu kit ile üç çeşit SOD ölçülebilmektedir (Cu/Zn,Mn ve FeSOD). SOD aktivitesinin Plazma, serum, eritrosit lizatı, doku homojeninde ve hücre lizatında ölçülmesi için bu kit kolay, yeniden yapılandırılabilir en hızlı ölçüm kitidir.



Şekil 9. Süperoksit Dismutaz'ın ölçüm prensibi

3.7.1. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

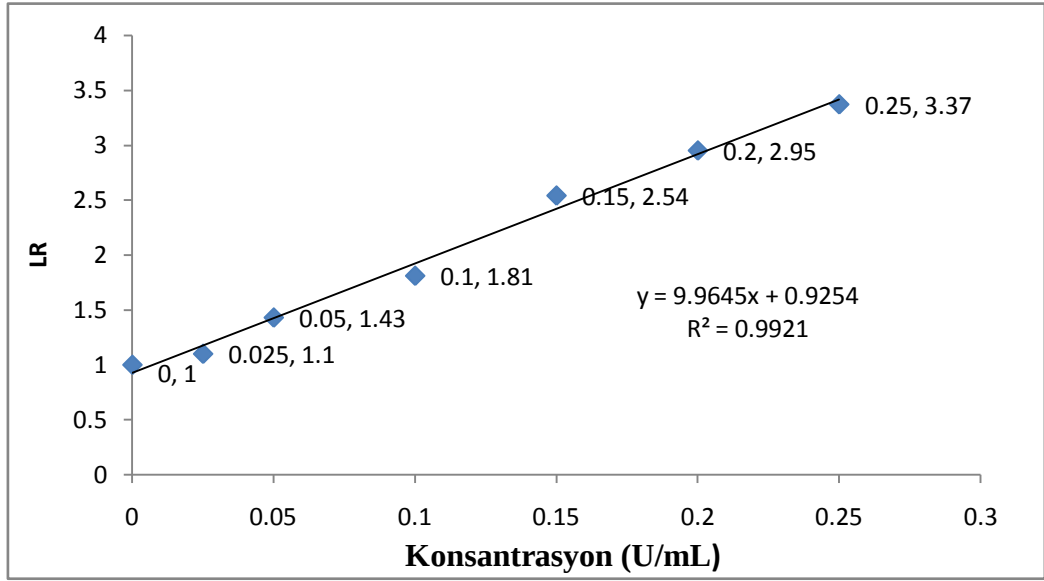
20 µL SOD standardı 1.98 mL sample buffer ile dilüe edilerek SOD stok solüsyonu hazırlandı. Stok solüsyondan hareketle 0-0.25 U/mL konsantrasyon aralığında 7 standart solüsyon hazırlandı. Kit prosedürüne uygun olarak deney gerçekleştirildi. Absorbans 450 nm’de Okuyucuda okundu (Tablo 11). Konsantrasyonlara karşılık gelen düzeltilmiş oran değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik 3’de gösterimiştir

Serum örneklerindeki SOD aktivite tayini için kit prosedürü uygulandıktan sonra absorbans ölçümleri yapıldı. Aşağıdaki formülle serum SOD aktiviteleri hesaplandı.

$$\text{SOD(U/mL)}=[(\text{örnek LR-y-kesişim/eğim}) \times 0.23\text{mL} / 0.01\text{mL}] \times \text{örnek dilüsyonu}$$

Tablo 11. SOD standartların konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (U/mL)	Absorbans	Düzeltilmiş oran (LR)
0	0.398	1
0.025	0.362	1.1
0.05	0.278	1.43
0.1	0.220	1.81
0.15	0.157	2.54
0.20	0.135	2.95
0.25	0.118	3.37



Grafik 3. SOD kalibrasyon grafiği

3.7.2. Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde üçer kez olmak üzere 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Serum SOD düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Ölçüm	1.06	1.08	1.12
2.Ölçüm	1.19	1.06	1.06
3.Ölçüm	1.22	1.09	1.19
Ortalama	1.16	1.07	1.12
Standart Sapma	0.06	0.02	0.07
Varyasyon katsayısı (CV)	5.17	1.89	6.25

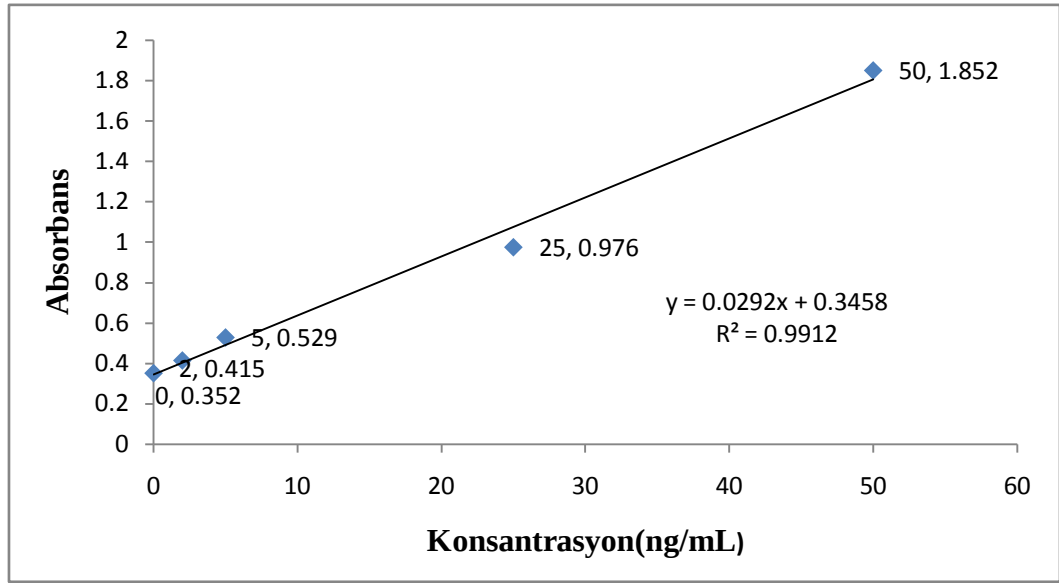
3.8. Leptin Tayini

DRG Leptin ELISA kiti (EIA-2395), sandviç prensibine dayanan katı fazda enzimin bağlandığı immunosorbent bir testtir¹³⁹. Mikrotiter kuyucukları, leptin molekülünün antijenik kısmına bağlanan monoklonal antibadi ile kaplıdır. Örnekteki leptin spesifik tavşan anti leptin antibadisiyle kaplı kuyucukta inkübe edilir. Bir sandviç kompleksi oluşur. Bekleme süresinden sonra bağlı olmayan materyal uzaklaştırılır ve bağlı olan leptinin tayini için anti tavşan peroksidaz konjugatı eklenir. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle, örnek içindeki leptin konsantrasyonuna bağlı olarak renk oluşumu gözlenir.

0-50 ng/mL aralığındaki standart solüsyonların absorbensları stop çözeltisinin eklenmesinden sonra 10 dakika içerisinde 450 nm’de ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorbens değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbens değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik 4’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Leptin standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbens değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
0	0.352
2.0	0.415
5.0	0.529
25.0	0.976
50.0	1.852



Grafik 4. Leptin'in kalibrasyon grafiği

3.8. 1. Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde üçer kez olmak üzere 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Serum Leptin düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Ölçüm	122.9	265.0	240.8
2.Ölçüm	134.4	264.9	231
3.Ölçüm	134.9	273.6	224.7
Ortalama	130.7	267.8	232.2
Standart Sapma	4.2	5.8	8.6
Varyasyon katsayısı (CV)	3.21	2.16	3.7

3.9. Katalaz Aktivite Tayini

Cayman Katalaz Assay Kiti (katalog no.707002), enzim aktivitesinin belirlenmesi için katalazın peroksidatik işlevini kullanır¹⁴⁰. Bu yöntem H₂O₂'in optimal konsantrasyonunda metanol ile enzimin reaksiyonu temeline dayanır. Oluşan formaldehit ürünü kromojen purpald ile kolorometrik olarak ölçülür. Purpald, aldehytler ile bisiklik heterosiklik yapılar, renksizden mor renge kadar değişebilen oksidasyonlar meydana getirir.

10 µL formaldehit standardı 9.99 mL sample buffer ile dilüe edilerek 4.25 mM stok solüsyonu elde edildi. Stok solüsyondan hareketle 0-75 µM aralığında dilüsyonla 7 standart çözelti hazırlandı. Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 540 nm dalga boyunda Okuyucu'da absorbanslar ölçüldü. Konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri Tablo 15 'de ve kalibrasyon grafiği Grafik 5'de gösterilmiştir.

Serum örneklerinin formaldehit konsantrasyonu standart kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem ile hesaplandı:

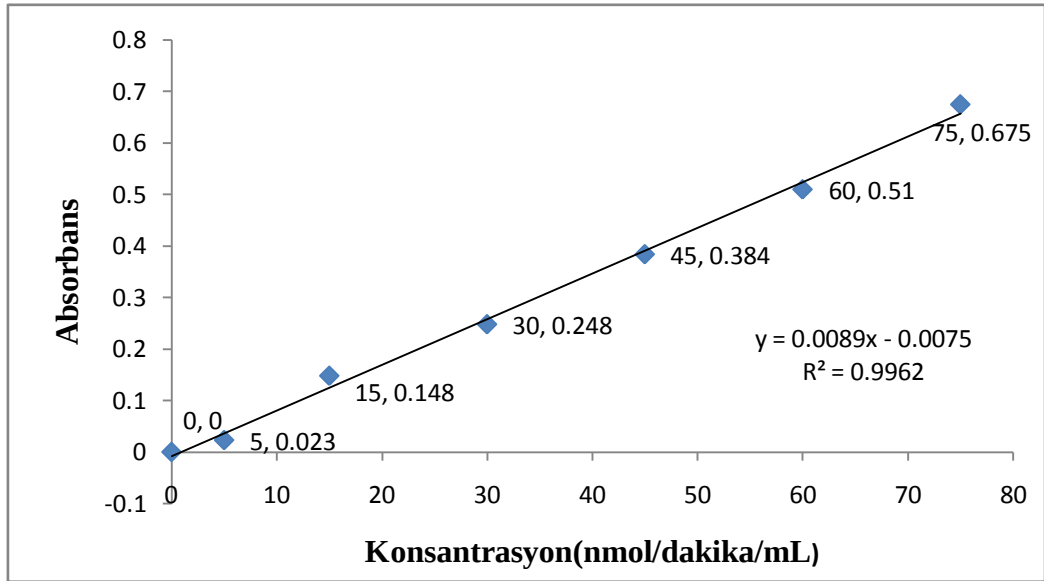
$$\text{Formaldehit } (\mu\text{M}) = [(\text{Örnek absorbansı} - y\text{-keşisim}) / \text{eğim}] \times 0.17 \text{ mL} / 0.02 \text{ mL}$$

Katalaz aktivitesi ise aşağıdaki eşitlikten yararlanarak hesaplandı:

$$\text{Katalaz aktivitesi} = (\mu\text{M örnek} / 20 \text{ dakika}) \times \text{örnek dilüsyonu} = \text{nmol/dakika/mL}$$

Tablo 15. Katalaz standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbens değerleri

Konsantrasyon (nmol/dakika/mL)	Absorbans
0	0.000
5	0.023
15	0.148
30	0.248
45	0.384
60	0.510
75	0.675



Grafik 5. Katalaz kalibrasyon grafiği

3.9.1. Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde üçer kez olmak üzere 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Serum Katalaz düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Ölçüm	9.83	5.55	16.1
2.Ölçüm	8.87	4.55	16.4
3.Ölçüm	9.57	3.4	17.6
Ortalama	9.4	4.5	16.7
Standart Sapma	0.43	1.05	0.9
Varyasyon katsayısı (CV)	4.57	2.33	5.38

3.10. Paraoksonaz Aktivite Tayini

Örnekte bulunan paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyu olan 412 nm’de kinetik olarak izlenir (Rel Assay Diagnostik Kiti)¹⁴¹. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait değerler hesaplanır. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edilir.

3.10.1. Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde üçer kez olmak üzere 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Serum Paraoksonaz aktivitesinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Ölçüm	92.83	211.96	289.54
2.Ölçüm	92.08	199.05	260.4
3.Ölçüm	90.57	197.01	277.6
Ortalama	91.83	202.67	275.8
Standart Sapma	1.00	9.29	13.74
Varyasyon katsayısı (CV)	1.08	0.46	4.98

3.11. 8-hidroksi-2-deoksi Guanozin Tayini

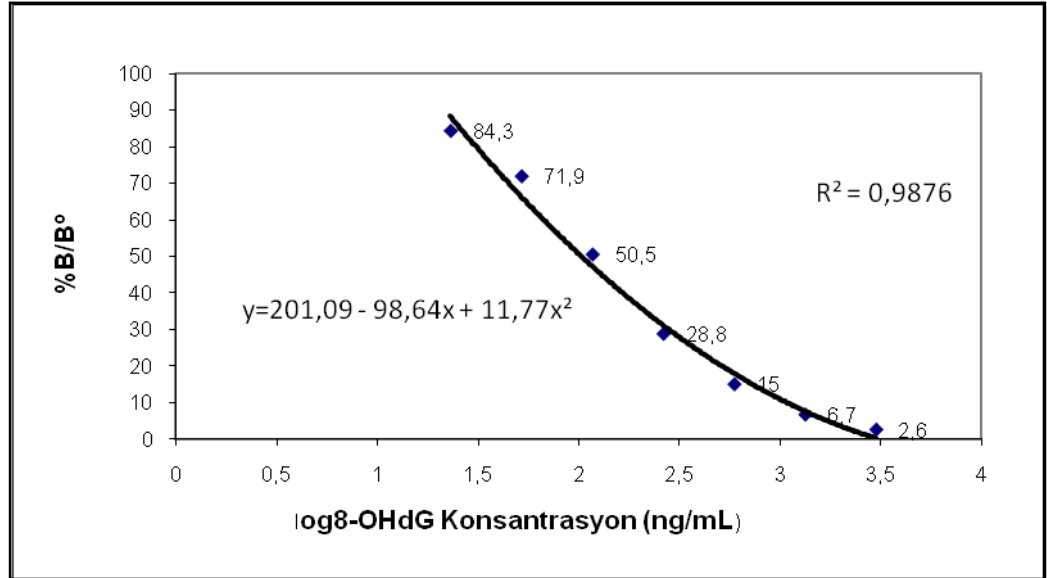
Cayman 8-OHdG ELISA kiti (katalog no.589320), idrarda, hücre kültüründe, serumda ve diğer örnek materyallerinde 8-OHdG ölçmek için kullanılan yarışmalı bir kittir¹⁴². Bu ELISA kitinde antifare Ig G kaplı plak ve 8-OHdG enzim konjugatı içeren taşıyıcı bulunur. Bu formatın antijen kaplı plak kullanan örneklerle göre avantajı düşük değişkenlik ve yüksek sensitivite göstermesidir. Önemli bir nokta kitteki 8-OHdG antibadinin hem serbest 8-OHdG'yi hem de DNA bağlı 8-OHdG'i ölçebilmesidir.

300 ng/mL konsantrasyondaki 8-OHdG ELISA standardından 100 µL alınarak 900 µL saf su ile dilüe edildi. Elde edilen stok standart 30 ng/mL konsantrasyondadır. Stok solüsyondan hareketle 3000-10.3 pg/mL aralığında dilüsyonla 8 standart solüsyon hazırlandı. Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 410 nm dalga boyunda Okuyucu'da absorbanslar ölçüldü. Konsantrasyonlara karşılık gelen %B/B₀ değerleri (%bağlı olan standart veya serum/maksimum bağlanma) (Tablo 18) ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik 6'da gösterilmiştir.

Tablo 18. 8-OHdG standartlarının logaritmik konsantrasyona

karşılık gelen %B/B₀ değerleri

Log 8-OHdG Konsantrasyon (ng/mL)	%B/B ₀
3.48	2.6
3.12	6.7
2.77	15.0
2.42	28.8
2.07	50.5
1.71	71.9
1.36	84.3



Grafik 6. 8-OHdG standartlarının konsantrasyona karşılık gelen %B/B₀ değerleri

3.11.2. Yöntemin Gün İçi Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde üçer kez olmak üzere 3 farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Serum 8-OHdG düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.Ölçüm	34.83	34.96	35.54
2.Ölçüm	33.08	33.05	34.4
3.Ölçüm	34.57	34.01	34.6
Ortalama	34.16	34.0	34.85
Standart Sapma	0.67	0.96	0.69
Varyasyon katsayısı (CV)	1.96	2.82	1.98

3.12. Biyokimya parametrelerinin tayini

Roche/Hitachi Modular P otoanalizöründe ve cihaza uygun kitler kullanılarak açlık kan şekeri, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. HbA1c testi aynı cihazda türbimetrik olarak tayin edildi. İnsülin testi, ABBOTT firmasının AXSYM cihazı ve kiti kullanılarak kemiluminesas yöntemiyle ölçüldü.

3.13. Antropometrik Ölçümler

Tüm hastaların boyları, vücut ağırlıkları, bel çevreleri, kalça çevreleri ve uyluk çevreleri çalışmanın başlangıcında ölçüldü. Bel çevresi, arkus kostarum ile proessus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çaptan, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus'un en çıkıntılı yerinden ve önden simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çaptan ölçüldü. Bel/kalça oranı ise bel çevresinin kalça çevresine oranı olarak tanımlandı. Uyluk çevresi, patellanın 15 cm üzerinden mezura ile ölçüldü. Bel çevresi, kalça çevresi, uyluk çevresi ve boy ölçümü elastik olmayan bir mezura ile hastalar ayakta dik pozisyonda iken yapıldı. Bireylerin VKİ (kg/m^2), yağ kütlesi, yağsız doku, % yağ ve total vücut suyu ölçümleri Tanita TBF 300 Vücut Kompozisyon Analizörü kullanılarak tespit edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubu Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konulmuş 50 hastadan ve kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Antidiyabetik ilaç tedavisi öncesinde ve Rosiglitazon veya Metformin ile 3 aylık tedavi sonrasında Tip 2 diyabetik 50 hastanın ve kontrol grubunun serum leptin, MDA, TAC, SOD, katalaz, 8-OHdG ve paraoksonaz düzeyleri ölçülmüştür. Ölçülen parametrelere ilaveten açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ölçümü Başkent Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma grubuna katılan kişilerin antropometrik parametreler olarak vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve yağ yüzde değerleri kaydedilmiştir. Her bireye uygulanan anket formu ile yaş, vücut kitle indeksi, sigara, egzersiz, kalıtsal diyabet gibi faktörlerin bu parametreler üzerine etkileri incelenmiştir.

Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; SOD, TAC ve MDA düzeyleri bakımından kontrol ve total hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p=0.024$); SOD ve TAC düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.010$) (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	6.63±0.390	8.07±1.53	0.387
SOD (U/mL)	140.9±5.89	167.6±6.67	0.005
TAC (mmol/L)	0.60±0.05	0.69±0.04	0.010
MDA(μM)	5.83±0.44	4.41±0.29	0.024
8-OHdG (ng/mL)	34.52±0.03	34.51 ±0.09	0.918
Paraoksonaz (U/L)	155.48±13.6	162.7 ±18.53	0.754

Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; total hasta grubunun serum açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.006, p=0.032) (Tablo 21).

Tablo 21.Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ.(mg/dL)	126.3±3.29	113.1±2.29	0.006
HbA1c (%)	6.32 ±0.11	5.99±0.07	0.030
İnsülin (μU/mL)	20.56±3.45	13.51±1.75	0.135
T-Kolesterol (mg/dL)	201.6±6.14	204.8±6.55	0.724
HDL-Kolesterol (mg/dL)	50.3 ±3.14	55.73±3.66	0.262
LDL-Kolesterol (mg/dL)	119.6±5.27	117.2±6.46	0.769
Trigliserid (mg/dL)	152.5±8.07	137.3±10.78	0.259

Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22.Tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	66.41±4.59	63.60±4.93	0.679
VKİ (kg/m ²)	34.07±0.89	34.15±0.85	0.948
Bel çevresi (cm)	103.3±1.45	102.77±1.76	0.809
Kalça çevresi (cm)	112.6±1.68	117.1±2.00	0.099
Yağ yüzdesi	39.7 ±0.76	41.1±0.97	0.259

Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum TAC düzeyleri total hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.000) (Tablo 23).

Tablo 23.Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	8.15±0.95	8.07±1.53	0.968
SOD (U/mL)	151.43±6.80	167.57±6.67	0.094
TAC (mmol/L)	1.33±0.11	0.69±0.04	0.000
MDA (µM)	4.31±0.29	4.41±0.29	0.821
8-OHdG (ng/mL)	34.42±0.06	34.51 ±0.09	0.393
Paraoksonaz (U/L)	157.77±13.42	162.7 ±18.53	0.830

Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 24).

Tablo 24.Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ.(mg/dL)	108.7±2.43	113.1±2.29	0.190
HbA1c (%)	5.92±0.08	5.99±0.07	0.507
İnsülin(U/mL)	11.64±0.92	13.33±1.77	0.352
T-Kolesterol (mg/dL)	192.8±5.72	204.8±6.55	0.173
HDL-Kolesterol (mg/dL)	52.3 ±2.64	55.73±3.66	0.452
LDL-Kolesterol (mg/dL)	108.5±4.86	117.2±6.46	0.289
Trigliserid (mg/dL)	139.7±8.22	137.3±10.78	0.860

Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 25).

Tablo 25.Tedavi sonrasında total hasta ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=50) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	73.95±4.03	63.6±4.93	0.113
VKİ (kg/m ²)	34.42±0.92	34.15±0.85	0.835
Bel çevresi (cm)	103.77±1.43	102.77±1.76	0.659
Kalça çevresi (cm)	113.07±1.72	117.1±2.00	0.136
Yağ yüzdesi	40.2±0.80	41.1±0.97	0.481

Tedavi öncesinde Rosiglitazon grubu ile kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum TAC ve MDA düzeyleri bakımından kontrol ve tedavi öncesi Rosiglitazon hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. TAC düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunurken (p=0.015); MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.019) (Tablo 26).

Tablo 26.Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	4.87±0.73	8.08±1.53	0.081
SOD (U/mL)	168.8±8.34	167.6±6.67	0.909
TAC (mmol/L)	0.57±0.02	0.69±0.04	0.015
MDA(μM)	6.22±0.74	4.41±0.28	0.019
8-OHdG (ng/mL)	34.6±0.03	34.5±0.09	0.515
Paraoksonaz (U/L)	179.3±21.2	162.7±18.5	0.559

Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun serum açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.040, p=0.045) (Tablo 27).

Tablo 27.Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ (mg/dL)	120.2±2.46	113.1±2.29	0.040
HbA1c (%)	6.22±0.08	5.99±0.07	0.045
İnsülin (U/mL)	15.44±2.10	13.51±1.75	0.480
T-Kolesterol (mg/dL)	201.2±9.17	204.8±6.55	0.753
HDL-Kolesterol (mg/dL)	54.8±3.61	55.73±3.66	0.857
LDL-Kolesterol (mg/dL)	116.5±8.6	117.2±6.46	0.952
Trigliserid (mg/dL)	145.4±11.67	137.3±10.78	0.614

Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 28).

Tablo 28.Tedavi öncesinde Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreleri

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	58.68±5.28	63.6±4.93	0.499
VKİ (kg/m ²)	35.4±1.28	34.2±0.85	0.404
Bel çevresi (cm)	103.9±2.47	102.8±1.76	0.699
Kalça çevresi (cm)	118.9±2.33	117.1±2.00	0.558
Yağ yüzdesi	41.8±1.00	41.1±0.97	0.627

Tedavi sonrasında Rosiglitazon hasta grubu ile kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum TAC düzeyleri bakımından kontrol ve tedavi sonrası Rosiglitazon hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TAC düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.027) (Tablo 29).

Tedavi sonrasında Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 30).

Tablo 29.Tedavi sonrasında Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası(n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	7.12±1.39	8.08±1.53	0.646
SOD (U/mL)	170.6±9.69	167.6±6.67	0.796
TAC (mmol/L)	0.58±0.02	0.69±0.04	0.027
MDA(µM)	4.11±0.51	4.41±0.28	0.553
8-OHdG (ng/mL)	34.4±0.04	34.5±0.09	0.370
Paraoksonaz (U/L)	176.9±20.3	162.7±18.5	0.609

Tablo 30.Tedavi sonrası Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ.(mg/dL)	106.8±2.92	113.1±2.29	0.094
HbA1c (%)	6.00 ±0.11	5.99±0.07	0.957
İnsülin (U/mL)	9.33±0.99	13.3±1.77	0.067
T-Kolesterol (mg/dL)	206.2±8.37	204.8±6.55	0.890
HDL-Kolesterol (mg/dL)	57.2 ±3.96	55.73±3.66	0.787
LDL-Kolesterol (mg/dL)	118.8±7.54	117.2±6.46	0.873
Trigliserid (mg/dL)	144.2±11.8	137.3±10.78	0.666

Tedavi sonrasında Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun Leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 31).

Tablo 31. Tedavi sonrası Rosiglitazon hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	72.4±5.75	63.6±4.93	0.249
VKİ (kg/m ²)	36.4±1.33	34.2±0.85	0.151
Bel çevresi (cm)	105.3±2.46	102.8±1.76	0.399
Kalça çevresi (cm)	120.1±2.42	117.1±2.00	0.336
Yağ yüzdesi	42.6±1.02	41.1±0.97	0.286

Tedavi öncesi ve sonrası Rosiglitazon hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum MDA ve 8-OHdG düzeyleri bakımından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. MDA ve 8-OHdG düzeyleri tedavi öncesi grupta tedavi sonrası gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.008, p=0.000) (Tablo 32).

Tedavi öncesi ve sonrası Rosiglitazon hasta grubunun biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi serum açlık kan şekeri, HbA1c ve insülin düzeyleri tedavi sonrası düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.000, p=0.018, p=0.002) (Tablo 33).

Tablo 32.Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi X±SH	Tedavi sonrası X±SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	4.87±0.73	7.12±1.39	0.173
SOD (U/mL)	168.8±8.34	170.6±9.69	0.820
TAC (mmol/L)	0.57±0.02	0.58±0.03	0.311
MDA(μM)	6.22±0.74	4.11±0.51	0.008
8-OHdG (ng/mL)	34.60±0.03	34.40 ±0.04	0.000
Paraoksonaz (U/L)	179.28±21.2	176.87 ±20.34	0.504

Tablo 33.Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi X±SH	Tedavi sonrası X±SH	p değeri
Açlık KŞ (mg/dL)	120.2±2.46	106.8±2.92	0.000
HbA1c (%)	6.22±0.08	6.00±0.11	0.018
İnsülin (U/mL)	15.44±2.10	9.33±0.99	0.002
T-Kolesterol (mg/dL)	201.2±9.17	206.2±8.37	0.594
HDL-Kolesterol (mg/dL)	54.8±3.61	57.2±3.96	0.457
LDL-Kolesterol (mg/dL)	116.5±8.60	118.8±7.54	0.783
Trigliserid (mg/dL)	145.4±11.67	144.2±11.81	0.917

Tedavi öncesi ve sonrası Rosiglitazon hasta grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve yağ yüzdesi değerleri tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.042$, $p=0.000$, $p=0.018$) (Tablo 34).

Tablo 34. Rosiglitazon grubunun tedavi öncesi ve sonrası leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi X±SH	Tedavi sonrası X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	58.68±5.28	72.4±5.75	0.084
VKİ (kg/m ²)	35.4±1.28	36.4±1.33	0.000
Bel çevresi (cm)	103.9±2.47	105.3±2.46	0.042
Kalça çevresi (cm)	118.9±2.33	120.1±2.42	0.000
Yağ yüzdesi	41.8±1.03	42.6±1.02	0.018

Tedavi öncesinde Metformin grubu ile kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum SOD aktivitesi bakımından kontrol grubu ve tedavi öncesi Metformin hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. SOD aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo 35).

Tablo 35. Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X $\pm$ SH	Kontrol (n=30) X $\pm$ SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	8.39 $\pm$ 0.90	8.08 $\pm$ 1.53	0.866
SOD (U/mL)	112.9 $\pm$ 2.72	167.6 $\pm$ 6.67	0.000
TAC (mmol/L)	0.62 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.04	0.133
MDA(μ M)	5.44 $\pm$ 0.49	4.41 $\pm$ 0.28	0.065
8-OHdG (ng/mL)	34.46 $\pm$ 0.05	34.5 $\pm$ 0.09	0.652
Paraoksonaz (U/L)	131.7 $\pm$ 16.14	162.7 $\pm$ 18.5	0.222

Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun serum açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.034$) (Tablo 36).

Tablo 36.Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ (mg/dL)	132.4±5.93	113.1±2.29	0.002
HbA1c (%)	6.42 ±0.20	5.99 ±0.07	0.034
İnsülin (U/mL)	25.68±6.45	13.51±1.75	0.055
T-Kolesterol (mg/dL)	201.96±8.35	204.77 ±6.55	0.790
HDL-Kolesterol (mg/dL)	45.76±5.04	55.73 ±3.66	0.116
LDL-Kolesterol (mg/dL)	122.72±6.22	117.1±6.45	0.538
Trigliserid (mg/dL)	159.64±11.2	137.3±10.78	0.157

Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun kalça çevresi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (p=0.000) (Tablo 37).

Tablo 37.Tedavi öncesinde Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	74.13±7.30	63.6±4.93	0.225
VKİ (kg/m ²)	32.7±1.21	34.2±0.85	0.344
Bel çevresi (cm)	102.7±1.58	102.8±1.76	0.984
Kalça çevresi (cm)	106.4±1.67	117.1±2.00	0.000
Yağ yüzdesi	37.6±0.97	41.1±0.97	0.013

Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ile kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum SOD aktivitesi ve TAC düzeyleri bakımından kontrol grubu ve tedavi sonrası Metformin hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. TAC düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p=0.000$), SOD düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 38).

Tablo 38. Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=25) X $\pm$ SH	Kontrol (n=30) X $\pm$ SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	9.18 $\pm$ 1.30	8.08 $\pm$ 1.53	0.585
SOD (U/mL)	132.2 $\pm$ 8.03	167.6 $\pm$ 6.67	0.001
TAC (mmol/L)	2.08 $\pm$ 0.01	0.69 $\pm$ 0.04	0.000
MDA(μ M)	4.51 $\pm$ 0.28	4.41 $\pm$ 0.28	0.798
8-OHdG (ng/mL)	34.42 $\pm$ 0.11	34.5 $\pm$ 0.09	0.511
Paraoksonaz (U/L)	138.7 $\pm$ 17.08	162.7 $\pm$ 18.5	0.352

Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; Metformin hasta grubunun total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.010$, $p=0.031$) (Tablo 39).

Tablo 39.Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Açlık KŞ.(mg/dL)	110.6±3.91	113.1±2.29	0.585
HbA1c (%)	5.85 ±0.10	5.99±0.69	0.257
İnsülin (U/mL)	13.95±1.42	13.3±1.77	0.785
T-Kolesterol (mg/dL)	179.3±6.97	204.8±6.55	0.010
HDL-Kolesterol (mg/dL)	47.4±3.28	55.73±3.66	0.097
LDL-Kolesterol (mg/dL)	98.3±5.57	117.2±6.46	0.031
Trigliserid (mg/dL)	135.2±11.62	137.3±10.78	0.893

Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun kalça çevresi ve yağ yüzdesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.000, p=0.026) (Tablo 40).

Tablo 40.Tedavi sonrasında Metformin hasta grubu ve kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	Kontrol (n=30) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	75.48±5.75	63.6±4.93	0.121
VKİ (kg/m ²)	32.5±1.17	34.2±0.85	0.247
Bel çevresi (cm)	102.2±1.43	102.8±1.76	0.804
Kalça çevresi (cm)	106.0±1.45	117.1±2.00	0.000
Yağ yüzdesi	37.8±1.07	41.1±0.97	0.026

Tedavi öncesi ve sonrası Metformin hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; serum SOD aktivitesi ve TAC düzeyleri bakımından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. SOD aktivitesi ve TAC düzeyleri tedavi öncesi grupta tedavi sonrası gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.000$) (Tablo 41).

Tablo 41. Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X $\pm$ SH	Tedavi sonrası (n=25) X $\pm$ SH	p değeri
Katalaz (nmol/dk/mL)	8.39 $\pm$ 0.90	9.18 $\pm$ 1.30	0.595
SOD (U/mL)	112.9 $\pm$ 2.72	132.2 $\pm$ 8.03	0.029
TAC (mmol/L)	0.62 $\pm$ 0.02	2.08 $\pm$ 0.01	0.000
MDA(μ M)	5.44 $\pm$ 0.49	4.52 $\pm$ 0.28	0.151
8-OHdG (ng/mL)	34.46 $\pm$ 0.05	34.42 $\pm$ 0.11	0.683
Paraoksonaz (U/L)	131.7 $\pm$ 16.14	138.66 $\pm$ 17.08	0.615

Tedavi öncesi ve sonrası Metformin hasta grubunun biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi serum açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri tedavi sonrası düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.017$, $p=0.004$ ve $p=0.020$) (Tablo 42).

Tablo 42. Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	p değeri
Açlık KŞ (mg/dL)	132.4±5.93	110.6±3.91	0.000
HbA1c (%)	6.42±0.20	5.85±0.10	0.002
İnsülin (U/mL)	25.44±6.45	13.95±1.41	0.065
T-Kolesterol (mg/dL)	202.0±8.35	179.3±6.96	0.017
HDL-Kolesterol (mg/dL)	45.8±5.04	47.4±3.28	0.748
LDL-Kolesterol (mg/dL)	122.7±6.22	98.28±5.57	0.004
Trigliserid (mg/dL)	159.6±11.20	135.2±11.62	0.020

Tedavi öncesi ve sonrası Metformin hasta grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 43).

Tablo 43. Metformin grubunun tedavi öncesi ve sonrası leptin ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=25) X±SH	Tedavi sonrası (n=25) X±SH	p değeri
Leptin (ng/mL)	74.13±7.30	75.48±5.75	0.830
VKİ (kg/m ²)	32.7±1.21	32.5±1.18	0.462
Bel çevresi (cm)	102.7±1.58	102.2±1.43	0.206
Kalça çevresi (cm)	106.4±1.67	106.0±1.45	0.598
Yağ yüzdesi	37.61±0.97	37.8±1.07	0.597

Total hasta grubunun ve kontrol grubunun yaşa göre katalaz, SOD aktiviteleri, TAC, MDA, 8-OHdG, paraoksonaz ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. ≤ 60 yaş grubunda katalaz aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.046$) (Tablo 44). SOD aktivitesi ≤ 60 hasta yaş grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.017$) (Tablo 45). ≤ 60 yaş grubunda TAC düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.028$) (Tablo 46). >60 hasta yaş grubunda MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.044$) (Tablo 47). >60 yaş grubunda 8-OHdG düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.004$) (Tablo 48).

Tablo 44.Yaş a göre total hasta ve kontrol grubunun katalaz aktivitesinin karşılaştırılması

Katalaz (nmol/dk/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Yaş	≤ 60	20	9.78 $\pm$ 2.19	30	5.80 $\pm$ 0.63	$p=0.046$, $t= -2.05$
	>60	10	4.66 $\pm$ 0.66	20	7.87 $\pm$ 1.22	$p=0.086$, $t=1.780$

Tablo 45.Yaş a göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması

SOD (U/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Yaş	≤ 60	20	169.15 $\pm$ 9,8	30	138.7 $\pm$ 7.13	$p=0.017$, $t= -2.508$
	>60	10	164.42 $\pm$ 4,6	20	144.1 $\pm$ 10.3	$p=0.189$, $t= -1.347$

Tablo 46.Yaşı göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤60	20	0.69±0.05	30	0.59±0.02	p=0.028, t= -2.267
	>60	10	0.67±0.07	20	0.60±0.03	p=0.183,t= -1.365

Tablo 47.Yaşı göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması

MDA (μM)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤60	20	4.67±0,35	30	5.43±0.50	p=0.223, t=1.112
	>60	10	3.90±0.46	20	6.43±0.81	p=0.044, t=2.111

Tablo 48.Yaşı göre total hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin karşılaştırılması

8-OHdG (ng/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤60	20	34.40±0.12	30	34.51±0.04	p=0.351, t=0.942
	>60	10	34.74±0.03	20	34.55±0.05	p=0.004, t= -2.532

Total hasta grubunun ve kontrol grubunun soygeçmişe göre katalaz, SOD aktiviteleri, TAC, MDA, 8-OHdG, paraoksonaz ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Katalaz aktivitesi, 1.dereceden diyabet hikayesine sahip hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.042$) (Tablo 49). SOD aktivitesi ise 1.dereceden diyabet hikayesine sahip hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.031$) (Tablo 50). TAC düzeyleri soygeçmiş hikayesi olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.044$) (Tablo 51). MDA düzeyleri soygeçmiş hikayesi olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.031$) (Tablo 52).

Tablo 49. Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun katalaz aktivitesinin karşılaştırılması

Katalaz (nmol/dk/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Soygeçmiş	1.dereceden	4	3.30 ± 0.97	11	7.33 ± 1.49	$p= 0.042, t=1.556$
	2.dereceden	3	11.08 ± 4.34	8	5.71 ± 1.19	$p=0.121, t= -1.713$
	Olmayan	23	8.52 ± 1.88	31	6.62 ± 0.82	$p=0.363, t= -1.011$

Tablo 50. Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması

SOD (U/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Soygeçmiş	1.dereceden	4	162.7±10.3	11	127.82±7.59	p=0.031,t=- 2.470
	2.dereceden	3	135.3±9.70	8	126.5±7.07	p=0.500,t= -0.736
	Olmayan	23	172.6±8.08	31	149.2±8.70	p=0.054,t= -1.908

Tablo 51. Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Soygeçmiş	1.dereceden	4	0.83±0.11	11	0.66±0.04	p=0.111, t= -1.709
	2.dereceden	3	0.72±0.11	8	0.58±0.04	p=0.152, t= 1.566
	Olmayan	23	0.66±0.04	31	0.57±0.01	p=0.044, t= -2.060

Tablo 52. Soygeçmiş hikayesine göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması

MDA (µM)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Soygeçmiş	1.dereceden	4	4.63±0.70	11	5.35±0.89	p=0.648, t=0.467
	2.dereceden	3	5.80±0.89	8	6.19±0.80	p= 0.793, t=0.270
	Olmayan	23	4.19±0.32	31	5.91±0.62	p= 0.031, t=2.219

Total hasta grubunun ve kontrol grubunun sigara içme durumuna göre katalaz, SOD aktiviteleri, TAC, MDA, 8-OHdG, paraoksonaz ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. SOD aktivitesi, sigara içmeyen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.029$) (Tablo 53). TAC düzeyleri sigara içmeyen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.004$) (Tablo 54). MDA düzeyleri sigara içmeyen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.036$) (Tablo 55).

Tablo 53. Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması

SOD (U/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Sigara	Sigara içen	3	167.7 $\pm$ 14.1	7	135.6 $\pm$ 9.80	$p=0.132$, $t= -1.824$
	Sigara içmeyen	27	167.6 $\pm$ 7.3	35	143.0 $\pm$ 7.77	$p= 0.029$, $t= -2.244$
	Sigarayı bırakan	0	-	8	136.1 $\pm$ 12.5	-

Tablo 54. Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)		Kontrol		Total hasta		
		n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Sigara	Sigara içen	3	0.54 $\pm$ 1.00	7	0.64 $\pm$ 0.05	$p=0.424$, $t=0.967$
	Sigara içmeyen	27	0.70 $\pm$ 0.04	35	0.58 $\pm$ 0.02	$p=0.004$, $t= -2.980$
	Sigarayı bırakan	0	-	8	0.60 $\pm$ 0.03	-

Tablo 55. Sigara içme durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması

MDA (μ M)		Kontrol		Total hasta		
		n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara	Sigara içen	3	3.87 ± 0.49	7	4.68 ± 0.58	$p= 0.419, t=0.852$
	Sigara içmeyen	27	4.47 ± 0.31	35	5.96 ± 0.56	$p= 0.036, t=2.151$
	Sigarayı bırakan	0	-	8	6.27 ± 1.26	-

Total hasta grubunun ve kontrol grubunun egzersiz yapma durumuna göre katalaz, SOD aktiviteleri, TAC, MDA, 8-OHdG, paraoksonaz ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. TAC düzeyleri, egzersiz yapan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.029$) (Tablo 56). SOD aktivitesi egzersiz yapmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.010$) (Tablo 57).

Tablo 56. Egzersiz yapma durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)		Kontrol		Total hasta		
		n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Egzersiz	Egzersiz yapan	9	0.77 ± 0.05	11	0.63 ± 0.03	$p=0.029, t= -2.377$
	Egzersiz yapmayan	21	0.65 ± 0.05	39	0.58 ± 0.02	$p= 0.110, t= -1.625$

Tablo 57. Egzersiz yapma durumuna göre total hasta ve kontrol grubunun SOD aktivitesinin karşılaştırılması

SOD (U/mL)		Kontrol		Total hasta		
		n	X±SH	n	X±SH	
Egzersiz	Egzersiz yapan	9	156.1±7.01	18	141.9±8.07	p=0.273, t= -1.122
	Egzersiz yapmayan	21	172.6±8.92	32	140.3±8.10	p=0.010, t= -2.614

Tedavi öncesi total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, katalaz ile 8-OHdG arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (p=0.000) (Tablo 58)

Tablo 58. Tedavi öncesi total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Total hasta grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 p= 0.000	-0.045 p= 0.758	-0.238 p= 0.096	0.250 p= 0.080	-0.159 p= 0.269	-0.486** p= 0.000
Paraoksonaz	-0.045 p= 0.758	1.000 p= 0.000	0.070 p= 0.630	-0.071 p= 0.623	0.062 p= 0.688	0.141 p= 0.329
SOD	-0.238 p= 0.096	0.070 p= 0.630	1.000 p= 0.000	-0.151 p= 0.295	-0.045 p= 0.758	0.129 p= 0.373
TAC	0.250 p= 0.080	-0.071 p= 0.623	-0.151 p= 0.295	1.000 p= 0.000	0.135 p= 0.351	-0.213 p= 0.137
MDA	-0.159 p= 0.269	0.062 p= 0.688	-0.045 p= 0.758	0.135 p= 0.351	1.000 p= 0.000	-0.062 p= 0.667

Tedavi öncesi total hasta grubunun açlık kan şekeri ile HbA1c değerleri ($p=0.000$), total kolesterol ile LDL kolesterol değerleri ($p=0.000$), HDL kolesterol ile trigliserid değerleri arasında ($p=0.034$) korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 59).

Tablo 59.Tedavi öncesi total hasta grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon

Total hasta grubu	Akş	T. Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 $p=0.000$	-0.089 $p=0.541$	-0.073 $p=0.613$	- 0.077 $p=0.934$	0.337 $p=0.594$	0.061** $p=0.000$
T.Kol	-0.089 $p=0.541$	1.000 $p=0.000$	0.192 $p=0.182$	0.862** $p=0.000$	0.218 $p=0.128$	0.059 $p=0.682$
HDL	-0.073 $p=0.613$	0.192 $p=0.182$	1.000 $p=0.000$	-0.091 $p=0.528$	-0.300* $p=0.034$	0.144 $p=0.320$
LDL	- 0.077 $p=0.934$	0.862** $p=0.000$	-0.091 $p=0.528$	1.000 $p=0.000$	0.177 $p=0.219$	0.000 $p=0.995$
Trigliserid	0.337 $p=0.594$	0.218 $p=0.128$	-0.300* $p=0.034$	0.177 $p=0.219$	1.000 $p=0.000$	0.144 $p=0.319$
İnsülin	0.054 $p=0.708$	-0.145 $p=0.314$	-0.143 $p=0.320$	-0.065 $p=0.655$	-0.058 $p=0.689$	-0.114 $p=0.430$

Tedavi öncesi total hasta grubunun leptin ve antropometrik parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 60).

Tablo 60.Tedavi öncesi total hasta grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon

Total hasta grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	0.238 $p= 0.253$	0.017 $p= 0.937$	0.104 $p= 0.621$	0.173 $p= 0.409$

Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, katalaz ile 8-OHdG arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 61).

Tablo 61. Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Rosiglitazon grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 $p= 0.000$	0.203 $p= 0.331$	0.082 $p= 0.696$	-0.073 $p= 0.729$	0.329 $p= 0.108$	-0.569* $p= 0.003$
Paraoksonaz	0.203 $p= 0.331$	1.000 $p= 0.000$	- 0.183 $p= 0.381$	0.104 $p= 0.620$	0.116 $p= 0.580$	-0.032 $p= 0.879$
SOD	0.082 $p= 0.696$	- 0.183 $p= 0.381$	1.000 $p= 0.000$	-0.164 $p= 0.434$	0.210 $p= 0.313$	-0.110 $p= 0.602$
TAC	-0.073 $p= 0.729$	0.104 $p= 0.620$	-0.164 $p= 0.434$	1.000 $p= 0.000$	0.249 $p= 0.230$	0.056 $p= 0.791$
MDA	0.329 $p= 0.108$	0.116 $p= 0.580$	0.210 $p= 0.313$	0.249 $p= 0.230$	1.000 $p= 0.000$	0.069 $p= 0.742$

Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunda total kolesterol ile LDL kolesterol değerleri ($p=0.000$), HDL kolesterol ile trigliserid değerleri arasında ($p=0.016$) korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 62).

Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 63).

Tablo 62. Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon

Rosiglitazon grubu	Akş	T. Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 p= 0.000	0.051 p=0.808	-0.072 p=0.733	- 0.018 p=0.934	0.337 p=0.099	0.067 p= 0.749
T.Kol	0.051 p= 0.808	1.000 p=0.000	0.088 p=0.677	0.932* p=0.000	0.350 p=0.087	-0.195 p= 0.349
HDL	-0.072 p= 0.733	0.088 p=0.677	1.000 p=0.000	0.214 p=0.304	-0.476* p=0.016	-0.056 p= 0.789
LDL	- 0.018 p= 0.934	0.932* p=0.000	0.214 p=0.304	1.000 p=0.000	0.331 p=0.106	-0.191 p= 0.360
Trigliserid	0.337 p= 0.099	0.350 p=0.087	-0.476* p=0.016	0.331 p=0.106	1.000 p=0.000	0.017 p= 0.934
İnsülin	0.012 p=0.953	-0.266 p=0.199	-0.036 p=0.863	-0.232 p=0.264	-0.197 p=0.344	-0.310 p=0.132

Tablo 63.Tedavi öncesi Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon

Rosiglitazon grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	0.006 p= 0.977	0.062 p= 0.769	-0.015 p= 0.945	-0.060 p= 0.775

Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, TAC ile SOD arasında korelasyon bulunmuştur ($p=0.020$) (Tablo 64).

Tablo 64. Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Rosiglitazon grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 $p=0.000$	0.011 $p= 0.957$	0.149 $p=0.477$	-0.131 $p= 0.533$	-0.003 $p= 0.990$	0.013 $p= 0.949$
Paraoksonaz	0.011 $p=0.957$	1.000 $p= 0.000$	- 0.278 $p=0.179$	0.137 $p= 0.514$	0.124 $p= 0.553$	0.011 $p= 0.959$
SOD	0.149 $p=0.477$	- 0.278 $p= 0.179$	1.000 $p=0.000$	-0.463* $p= 0.020$	-0.385 $p= 0.057$	0.084 $p= 0.689$
TAC	-0.131 $p=0.533$	0.137 $p= 0.514$	-0.463* $p=0.020$	1.000 $p= 0.000$	0.363 $p= 0.074$	0.118 $p= 0.573$
MDA	-0.003 $p=0.990$	0.124 $p= 0.553$	-0.385 $p=0.057$	0.363 $p= 0.074$	1.000 $p= 0.000$	0.035 $p= 0.868$

Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunda total kolesterol ile LDL kolesterol değerleri ($p=0.000$), HDL kolesterol ile trigliserid değerleri arasında ($p=0.007$) korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 65).

Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, leptin ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve yağ yüzdesi arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.000$ ve $p=0.000$) (Tablo 66).

Tablo 65.Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Rosiglitazon grubu	Akş	T.Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 p=0.000	0.041 p=0.848	0.042 p=0.840	0.007 p=0.973	0.025 p=0.906	0.295 p=0.152
T. Kol	0.041 p=0.848	1.000 p=0.000	0.226 p=0.277	0.915* p=0.000	0.228 p=0.274	-0.311 p=0.131
HDL	0.042 p=0.840	0.226 p=0.277	1.000 p=0.000	-0.118 p=0.573	-0.527* p=0.007	0.095 p=0.653
LDL	0.007 p=0.973	0.915* p=0.000	-0.118 p=0.573	1.000 p=0.000	0.241 p=0.246	-0.344 p=0.093
Trigliserid	0.025 p=0.906	0.228 p=0.274	-0.527* p=0.007	0.241 p=0.246	1.000 p=0.000	-0.112 p=0.593
İnsülin	0.219 p=0.293	0.270 p=0.191	0.182 p=0.383	0.178 p=0.394	-0.002 p=0.991	0.153 p=0.467

Tablo 66.Tedavi sonrası Rosiglitazon grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon

Rosiglitazon grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	0.667* p= 0.000	0.597* p= 0.002	0.740* p= 0.000	0.656* p= 0.000

Tedavi öncesi Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, SOD ile TAC arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.005$) (Tablo 67).

Tablo 67.Tedavi öncesi Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Metformin grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 $p= 0.000$	-0.082 $p= 0.697$	0.006 $P= 0.978$	0.390 $p= 0.054$	0.122 $P= 0.560$	-0.374 $p=0.066$
Paraoksonaz	-0.082 $p= 0.697$	1.000 $p= 0.000$	-0.004 $P= 0.985$	- 0.178 $p= 0.395$	0.327 $P= 0.111$	0.182 $p=0.384$
SOD	0.006 $p= 0.978$	-0.004 $p= 0.985$	1.000 $P= 0.000$	0.540** $p= 0.005$	-0.060 $p= 0.775$	-0.004 $p=0.848$
TAC	0.390 $p= 0.054$	0.390 $p= 0.054$	0.540** $P= 0.005$	1.000 $p= 0.000$	0.051 $p= 0.08$	-0.269 $p=0.194$
MDA	0.122 $p= 0.560$	0.327 $p= 0.111$	-0.060 $P= 0.775$	0.051 $p= 0.08$	1.000 $p= 0.000$	-0.269 $p=0.194$

Tedavi öncesi Metformin grubunda açlık kan şekeri ile HbA1c ($p=0.000$) ve total kolesterol ile LDL kolesterol değerleri ($p=0.000$) arasında korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 68).

Tedavi öncesi Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 69).

Tablo 68.Tedavi öncesi Metformin grubunun biyokimya parametreleri arası korelasyon

Metformin grubu	Akş	T. Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 p=0.000	- 0.175 p=0.403	- 0.005 p=0.980	- 0.181 p=0.387	0.295 p= 0.152	0.695** p=0.000
T.Kol	- 0.175 p=0.403	1.000 p=0.000	0.292 p=0.157	0.776** p=0.000	0.069 p= 0.741	0.185 p=0.375
HDL	- 0.005 p=0.980	0.292 p=0.157	1.000 p=0.000	0.052 p=0.805	- 0.148 p= 0.481	0.253 p=0.223
LDL	- 0.181 p=0.387	0.776** p=0.000	0.052 p=0.805	1.000 p=0.000	- 0.062 p= 0.769	0.089 p=0.672
Trigliserid	0.295 p=0.152	0.069 p=0.741	- 0.148 p=0.481	- 0.062 p=0.769	1.000 p= 0.000	0.195 p=0.351
İnsülin	- 0.004 p=0.986	- 0.140 p=0.504	- 0.126 p=0.547	- 0.048 p=0.820	- 0.066 p=0.754	- 0.125 p=0.550

Tablo 69. Tedavi öncesi Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreler arası korelasyon

Metformin grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	0.238 p= 0.253	0.017 p= 0.937	0.104 p= 0.621	0.173 p= 0.409

Tedavi sonrası Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, Katalaz ile TAC arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.006$) (Tablo 70).

Tablo 70. Tedavi sonrası Metformin grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Metformin grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 $p= 0.000$	-0.029 $p= 0.889$	0.182 $P=0.385$	-0.531** $p= 0.006$	-0.170 $p= 0.416$	-0.054 $p=0.799$
Paraoksonaz	-0.029 $p= 0.889$	1.000 $p= 0.000$	0.302 $P= 0.143$	0.240 $p= 0.248$	0.071 $p= 0.735$	0.123 $p=0.558$
SOD	0.182 $p=0.385$	0.302 $p= 0.143$	1.000 $P= 0.000$	-0.192 $p= 0.357$	-0.318 $p= 0.122$	0.247 $p=0.233$
TAC	-0.531** $p= 0.006$	0.240 $p= 0.248$	-0.192 $P= 0.357$	1.000 $p= 0.000$	0.228 $p= 0.273$	-0.059 $p=0.781$
MDA	-0.170 $p= 0.416$	0.071 $p= 0.735$	-0.318 $p= 0.122$	0.228 $p= 0.273$	1.000 $p= 0.000$	0.023 $p=0.914$

Tedavi sonrası Metformin grubunda total kolesterol ile LDL kolesterol ($p=0.000$), total kolesterol ile HDL kolesterol ($p=0.040$), açlık kan şekeri ile trigliserid ($p=0.037$) ve HDL kolesterol ile HbA1c ($p=0.025$) arasında korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 71).

Tablo 71. Tedavi sonrası Metformin grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Metformin grubu	Akş	T.Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 p=0.000	0.122 p=0.552	- 0.136 p=0.517	0.064 p=0.762	0.418* p=0.037	0.214 p=0.305
T. Kol	- 0.175 p=0.562	1.000 p=0.000	0.414* p=0.040	0.692* p=0.000	0.091 p=0.664	0.105 p=0.617
HDL	- 0.136 p=0.517	0.414* p=0.040	1.000 p=0.000	-0.054 p=0.805	-0.170 p=0.481	0.447* p=0.025
LDL	0.064 p=0.762	0.692* p=0.000	-0.054 p=0.796	1.000 p=0.000	0.030 p=0.888	0.021 p=0.922
Trigliserid	0.418* p=0.037	0.091 p=0.664	-0.170 p=0.481	0.030 p=0.888	1.000 p=0.000	-0.366 p=0.072
İnsülin	0.344 p=0.092	-0.076 p=0.717	-0.282 p=0.173	-0.164 p=0.433	0.361 p=0.076	-0.040 p=0.850

Tedavi sonrası Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreleri karşılaştırıldığında; leptin ile bel çevresi (p=0.012) arasında korelasyon bulunmuştur (Tablo 72).

Tablo 72. Tedavi sonrası Metformin grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon

Metformin grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	0.321 p= 0.118	0.495* p= 0.012	0.364 p= 0.073	0.125 p= 0.550

Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, katalaz ile 8-OHdG değerleri ($p=0.013$), katalaz ile MDA değerleri arasında ($p=0.016$) korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 73).

Tablo 73. Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	Katalaz	Paraoksonaz	SOD	TAC	MDA	8-OHdG
Katalaz	1.000 $p=0.000$	0.048 $p= 0.800$	0.271 $p= 0.147$	-0.103 $p= 0.590$	0.438* $p= 0.016$	-0.450* $p=0.013$
Paraoksonaz	0.048 $p= 0.800$	1.000 $p= 0.000$	- 0.144 $p= 0.449$	-0.168 $p= 0.375$	-0.106 $p= 0.576$	-0.076 $p= 0.690$
SOD	0.271 $p= 0.147$	- 0.144 $p= 0.449$	1.000 $p= 0.000$	0.007 $p= 0.970$	0.166 $p= 0.381$	-0.067 $p= 0.725$
TAC	-0.103 $p= 0.590$	-0.168 $p= 0.375$	0.007 $p= 0.970$	1.000 $p= 0.000$	0.202 $p= 0.284$	0.286 $p= 0.126$
MDA	0.438* $p= 0.016$	-0.106 $p= 0.576$	0.166 $p= 0.381$	0.202 $p= 0.284$	1.000 $p= 0.000$	-0.160 $p= 0.398$

Kontrol grubunda açlık kan şekeri ile HbA1c değerleri ($p=0.037$), total kolesterol ile LDL kolesterol ($p=0.000$), total kolesterol ile trigliserid ($p=0.000$), trigliserid ile HDL kolesterol ($p=0.060$), trigliserid ile LDL-kolesterol ($p=0.000$), insülin ile total kolesterol ($p=0.011$), insülin ile LDL-kolesterol ($p=0.010$) arasında korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 74).

Tablo 74. Kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	Akş	T.Kol	HDL	LDL	Trig	HbA1c
Akş	1.000 p=0.000	0.095 p=0.616	- 0.006 p=0.975	0.091 p=0.633	0.240 p=0.201	0.383* p=0.037
T. Kol	0.095 p=0.616	1.000 p=0.000	-0.093 p=0.625	0.888** p=0.000	0.689** p=0.000	0.005 p=0.979
HDL	- 0.006 p=0.975	-0.093 p=0.625	1.000 p=0.000	-0.423 p=0.020	-0.348* p=0.060	0.180 p=0.340
LDL	0.091 p=0.633	0.888** p=0.000	-0.423 p=0.020	1.000 p=0.000	0.661** p=0.000	-0.080 p=0.674
Trigliserid	0.240 p=0.201	0.689** p=0.000	-0.348* p=0.060	0.661** p=0.000	1.000 p=0.000	-0.038 p=0.843
İnsülin	0.008 p=0.966	-0.458* p=0.011	-0.010 p=0.957	-0.461* p=0.010	-0.346 p=0.061	0.033 p=0.864

Kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreleri arasındaki korelasyon bulunmamıştır (Tablo 75).

Tablo 75. Kontrol grubunun leptin ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	VKİ	Bel	Kalça	Yağ Yüzdesi
Leptin	-0.054 p= 0.777	-0.139 p= 0.465	0.025 p= 0.897	0.080 p= 0.676

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DM hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden multisistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 DM günümüzde gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlarla hala en önemli mortalite ve morbidite riski taşıyan hastalıkların başında gelmektedir¹⁴³.

Tip 2 DM'da insülin direncinin temel mekanizma olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yaşam tarzının değişmesi, kilo verme gibi geleneksel yaklaşımların yanında insülin direncini kırmaya yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Tip 2 DM tedavisinde en çok kullanılan Metformin, iyi bilinen bir oral antihiperglisemik ilaç olup, lipoprotein profilini iyileştirdiği, vücut ağırlığında artışa neden olmadığı ve obez diyabetiklerde vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁴⁴. Son birkaç yıldır kullanıma giren tiazolidinedion grubu üyesi Rosiglitazon ise esas olarak kas ve yağ dokusunda insülin sensivitesini artırarak etkinlik gösterir. Rosiglitazonun tüm etkilerinde PPAR γ reseptörü büyük rol oynamasına rağmen lipid üzerine etkilerinde ve antiaterojenik etki gibi diğer bazı etkilerde PPAR α reseptöründe rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Yaygın kabul gören bu ilaçlar, plazma glukoz düzeyini kontrol etmeleri yanında lipid profili ve endotel fonksiyonları üzerine de olumlu etkiler yapmakta ve insülin seviyelerini anlamlı derecede düşürmektedirler¹⁴⁵.

Diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur¹²⁵. Tüm aerobik hücrelerde oluşan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi toksik oksijen radikalleri, DNA yapısını hasara uğratmakta, enzimleri inaktive, hormonları ise okside etmekte ve hücre zarında hasar oluşturmaktadır¹⁴⁶. Diyabet ve komplikasyonlarının patogenezinde reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, enzimatik olmayan glikasyon, otooksidatif glikasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır¹³². Artmış plazma ve doku lipid peroksidasyonu, glikozile protein oksidasyonu ve serbest radikallerin sentezinde artış, süperoksit dismutazın temizleyici gücünün azalması ve indirgenmiş glutatyonun yokluğu, Diabetes Mellituslu hastalarda artan oksidatif stresin kaynakları olarak kabul edilmektedir¹⁴⁷.

Tip 1 ve Tip 2 diyabette PON1 aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın diyabetik hastalarda oksidatif stresin artması sonucu antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir⁹. Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Glikasyon PON'u inaktive ederken HDL üzerindeki lipid peroksidasyonunda artırmaktadır. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir¹⁴⁸.

Yağ hücreleri tarafından üretilen leptin vücut ağırlığının anahtar düzelticisidir. Leptin enerji metabolizmasını kontrol ederek vücut ağırlığını azaltır¹⁴⁹. Leptin üretiminde defekt görülen farelerde insülin direncinin gelişmesi, leptinin glukoz homeostazı ve obezite ile ilişkili diğer metabolik sendromların patojenezinde rol oynadığını düşündürmektedir⁵¹.

Çalışmamızda yeni tanı almış Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi öncesinde ve rosiglitazon veya metformin ile 3 aylık tedavi sonrasında lipid peroksidasyonu, total antioksidan kapasite (TAC), süperoksit dismutaz (SOD), paraoksonaz, katalaz, 8-hidroksi-2 deoksiguanozin ve leptin düzeyleri ölçülerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılması yapılmıştır.

Sözmen ve ark. Tip 2 Diyabeti olan 107 hastanın ve 29 sağlıklı bireyin Katalaz aktivitelerini ölçtükleri çalışmalarında, hem nefropati, retinopati gibi komplikasyonları olan hem de herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik hasta alt gruplarının katalaz aktivitelerini sağlıklı grubun katalaz aktivite değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca yüksek katalaz aktivitesinin HbA1c değerleri ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Elde ettikleri verilere dayanarak yüksek Katalaz aktivite değerlerinin bu hastalarda zayıf glisemik kontrolün bir göstergesi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır¹⁵⁰.

Memişoğulları ve ark. Tip 2 Diyabetli 38 hastada ve 18 sağlıklı kişide katalaz aktivitelerini ölçmüşlerdir. Diyabetik hastaların katalaz aktivitelerini sağlıklı kontrol grubu değerlerine anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Katalaz aktivitesindeki bu artışın, lipid peroksidasyonunu düşürerek doku hasarını azaltmak suretiyle organizmanın koruyucu bir mekanizması olabileceğini düşünmüşlerdir¹⁴⁶.

Çiğremiş ve ark. Diyabetik 50 hasta ve sağlıklı 50 bireyden oluşan çalışmalarında, eritrosit katalaz aktivitesini hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Glukoz toleransının bozulduğu bu hastalıkta serbest radikal üretiminin artışına bağlı olarak oksidan/antioksidan dengenin bozulabileceği sonucuna varmışlardır¹⁵¹.

Maxwell ve ark. Tip 2 Diyabeti olan hastalarda katalazı da içeren antioksidan enzim aktivitelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını bulmuşlar ve bunun zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁵².

Pavlović ve ark. Diyabetik 12 hastaya 4 hafta boyunca 850 mg/gün metformin verilerek yaptıkları çalışmada, tedavi öncesinde, iki hafta sonunda ve dört hafta sonunda eritrosit ve plazma katalaz aktivitelerini ölçmüşlerdir. Dört haftalık tedavi sonunda tedavi öncesine göre plazma katalaz aktivitesinde anlamlı derecede düşüş, buna rağmen eritrosit katalaz aktivitesinde anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Metformin tedavisinin plazma ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunu azaltarak ve eritrositlerde antioksidan enzim aktivitesini artırarak bir iyileşme sağladığı sonucuna varmışlardır¹⁵³.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesinde Katalaz aktivitesi 6.63 ± 0.39 nmol/dk/mL iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 8.15 ± 0.95 nmol/dk/mL' ye yükselmiştir. Kontrol grubunun Katalaz aktivitesi 8.07 ± 1.53 nmol/dk/mL olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Katalaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Rosiglitazon grubunda tedavisi öncesinde Katalaz aktivitesi 4.87 ± 0.73 nmol/dk/mL iken, tedavi sonrasında 7.12 ± 1.39

nmol/dk/mL değerine yükselmiştir. Metformin grubunda ise tedavisi öncesinde Katalaz aktivitesi 8.39 ± 0.90 nmol/dk/mL değerinden tedavi sonrasında 9.18 ± 1.30 nmol/dk/mL değerine yükselmiştir. Her iki grupta tedavi ile Katalaz aktivitelerinde artış meydana gelmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Seghrouchni ve ark. Tip 2 Diyabeti olan 55 hastada ve 12 sağlıklı bireyde SOD aktivitelerini tayin etmişlerdir. SOD aktivitesi diyabetik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Bu çalışma Diyabetik kişilerde oksidatif stres parametrelerinde artış olduğunu teyit etmektedir. Araştırmacılar SOD aktivitesindeki artışın reaktif oksijen radikallerinin artmış üretimi nedeniyle olduğunu düşünmüşlerdir¹⁵⁴.

Moussa, Tip 2 Diyabeti olan 45 hastada ve sağlıklı 20 kişide oksidatif stres parametrelerini ölçmüştür. Eritrosit SOD aktivitesinin diyabetik hastalarda sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Bulgulara dayanarak Diyabetik hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde oksidatif strese maruz kaldıklarını açıklamıştır¹⁵⁵.

Kimura ve ark. 75 sağlıklı kişide ve 222 Tip 2 Diyabeti olan hastada serum ekstraselüler SOD tayini yapmışlardır. Hastaların SOD aktivite değerlerini sağlıklı grubun SOD değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca serum SOD aktivitesi ile mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyonların şiddeti arasında da doğrusal bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Yazarlar, serum SOD aktivitesinin ölçümünün diyabetik vasküler hasarın belirleyicisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁵⁶.

Pavlović ve ark. Diyabetik 12 hastadan ve sağlıklı 15 kişiden oluşan çalışmasında plazma ve eritrosit SOD aktivitelerini ölçmüşlerdir. Tip 2 Diyabetik hastalarda plazma SOD aktivitesini sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek, eritrosit SOD aktivitesini ise düşük olarak bulmuşlardır. 4 haftalık Metformin tedavisi sonrasında plazma SOD aktivitesi azalırken, eritrosit SOD aktivitesi artış göstermiştir. İlaç tedavisi ile eritrositik antioksidan enzim aktivitesinde düzelme meydana geldiği görülmüştür¹⁵³.

Memişoğulları ve ark.'nın 18 sağlıklı kişiden ve Tip 2 Diyabeti olan 38 hastadan oluşan çalışmalarında, hasta ve sağlıklı bireylerin SOD aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamıştır¹⁴⁶.

Rahbani-Nobar ve ark. çalışmalarında Tip 2 Diyabetik 75 hastanın ve 65 sağlıklı bireyin SOD aktivitelerini ölçmüşlerdir. Hasta grubunun enzim aktivitesi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Enzimatik olmayan glikasyona bağlı olarak hidrojen peroksit birikiminin SOD aktivitesini düşürdüğü ileri sürülmüştür¹⁵⁷.

Çiğremiş ve ark.'nın 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyde oluşan çalışmalarında eritrosit SOD aktivitesi ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunun SOD aktivitesi Diyabetik hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalarda SOD aktivitesinde görülen bu azalmanın artmış radikal üretimini engellemek üzere tüketilmesi veya hiperglisemiye bağlı olarak SOD 'un glikolize edilmesi sebebiyle olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵¹.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesi SOD aktivitesi 140.9 ± 5.89 U/mL iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 151.43 ± 6.8 U/mL'ye yükselmiştir. Kontrol grubunun SOD aktivitesi 167.6 ± 6.67 U/mL olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, tedavi sonrası SOD aktivitesi ile kontrol grubu aktivitesi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Rahbani-Nobar, Çiğremiş ve ark. yaptıkları çalışma ile bizim çalışmamız paralellik göstermektedir. Rosiglitazon grubunda tedavisi öncesinde SOD aktivitesi 168.8 ± 8.34 U/mL iken, tedavi sonrasında 170.6 ± 9.69 U/mL değerlerine yükselmiştir. Metformin grubunda ise tedavisi öncesinde SOD aktivitesi 112.9 ± 2.72 U/mL değerinden tedavi sonrasında 132.2 ± 8.03 U/mL değerine yükselmiştir. Her iki grupta tedavi ile SOD aktivitelerinde artış meydana gelmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sadece Metformin grubunda bulunmuştur.

Aslan ve ark. Tip 2 Diyabetik nefropatili 36 hasta, nefropatisi olmayan 25 diyabetik hasta ve sağlıklı 30 bireyden oluşan çalışmalarında serum total antioksidan kapasite ölçümünü yapmışlardır. Diyabetik nefropatili hasta grubunun TAC düzeylerini sağlıklı kontrol grubu düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Nefropatisi olmayan hasta grubu TAC düzeyleri kontrol grubu düzeylerine göre düşük olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık gözlenmemiştir. Nefropatili hastalardaki artmış oksidatif stresin mikroalbuminüri düzeylerindeki artış ile ilişki olabileceği ileri sürülmüştür¹⁵⁸.

Benrebai ve ark.'nın sağlıklı 11 kişi ve Tip 2 Diyabetik 29 kişiden oluşan çalışmalarında, hasta grubunun TAC düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diyabetik hastaların TAC düzeylerindeki bu ciddi azalmanın, HbA1c düzeyleriyle orantılı olarak, zayıf glisemik kontrol nedeniyle olabileceği bildirilmiştir¹⁵⁹.

Seghrouchni ve ark. 12 sağlıklı kişide ve 59 Diyabetik hastada TAC düzeyleri tayin etmişlerdir. Hasta grubunun TAC düzeylerini sağlıklı bireylerin TAC düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. TAC düzeylerindeki bu düşmenin artmış serbest radikal üretimi sebebiyle olduğunu açıklamışlardır¹⁵⁴.

Rahbani-Nobar ve ark. çalışmalarında 65 sağlıklı bireyin ve 75 Tip 2 Diyabetik hastanın TAC düzeylerini ölçmüşlerdir. Sağlıklı kontrol grubunun TAC düzeylerini hasta grubunun düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Antioksidan kapasitesi ile hastaların glisemik kontrolü arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Antioksidan kapasitedeki azalmanın zayıf glisemik kontrol nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir¹⁵⁷.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesi TAC düzeyleri 0.60 ± 0.05 mmol/L iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 1.33 ± 0.11 mmol/L' ye yükselmiştir. Kontrol grubunun TAC düzeyleri 0.69 ± 0.04 mmol/L olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde TAC düzeyleri 0.57 ± 0.02 mmol/L iken, tedavisi sonrasında 0.58 ± 0.02 mmol/L düzeylerine yükselmiştir. Metformin grubunda ise tedavi öncesinde TAC düzeyleri 0.62 ± 0.02 mmol/L değerinden tedavi sonrasında

2.08±.01 mmol/L değerine yükselmiştir. Her iki grupta tedavi ile TAC düzeylerinde artış meydana gelmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sadece Metformin grubunda bulunmuştur.

Shivaprakash ve ark. 100 sağlıklı bireyde ve 100 Tip 2 Diyabetik hastada plazma MDA düzeylerini tespit etmişlerdir. Hasta grubunun MDA düzeylerini sağlıklı kontrol grubu düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Artmış MDA düzeylerinin, bu hastalarda insülin direncinin ve koroner arter hastalığının gelişmesi için artmış hassasiyete katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır¹⁶⁰.

Moussa'nın diyabetik hastalarda ve sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonu ölçülmüştür. Diyabetik hastaların MDA düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, bu hastaların kontroller ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde oksidatif strese maruz kaldığı bildirilmiştir¹⁵⁵.

Memişoğulları ve ark.'nın çalışmalarında, ölçülen MDA düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem komplikasyonu olan hem de komplikasyonsuz diyabetik hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hastalıkta artmış lipid peroksidasyonunun ve azalmış antioksidan savunmanın olabileceği ileri sürülmüştür¹⁴⁶.

Benrebal ve ark. da diğer çalışmalara benzer şekilde diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre artmış MDA düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir. Lipid peroksidasyonundaki bu artışın sebebinin enerji kaynağı olarak glukoza göre öncelikli olarak lipidlerin mobilize olması olduğu bildirilmiştir¹⁵⁹.

Seghrouchni ve ark. Tip 2 Diyabetik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna ve Tip 1 Diyabetik hastalara göre artmış MDA düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuç, oksidatif stresle ilgili diğer çalışmalar ile uyumlu bir şekilde, diyabette oksidatif stresin arttığı yönündedir¹⁵⁴.

Pavlović ve ark. yaptıkları çalışma ile Tip 2 Diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre artmış MDA düzeylerinin 4 haftalık Metformin tedavisi sonrasında önemli ölçüde azalarak sağlıklı düzeylere düştüğünü bulmuşlardır¹⁵³.

Van Wijk ve ark. Tip 2 Diyabetik hastalarda 8 hafta boyunca günde iki defa 4 mg Rosiglitazon tedavisi ile plazma lipid peroksit düzeylerinde plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğunu tespit etmişlerdir¹⁶¹.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesi MDA düzeyleri 5.83 ± 0.44 μM iken Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 4.31 ± 0.29 μM 'a düşmüştür. Kontrol grubunun MDA düzeyleri ise 4.41 ± 0.29 μM olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, tedavi sonrası MDA düzeyleri ile kontrol grubu düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Moussa, Memişoğulları ve ark., Benrebai ve ark.,

Seghrouchni ve ark., Pavlović ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir. Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde MDA düzeyleri $6.22 \pm 0.74 \mu\text{M}$ iken, tedavi sonrasında $4.11 \pm 0.51 \mu\text{M}$ düzeylerine düşmüştür. Metformin grubunda ise tedavi öncesinde MDA düzeyleri $5.44 \pm 0.49 \mu\text{M}$ değerinden tedavi sonrasında $4.51 \pm 0.28 \mu\text{M}$ düzeylerine düşmüştür. Her iki grupta tedavi ile MDA düzeylerinde azalma görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sadece Rosiglitazon grubunda bulunmuştur.

Krapfenbauer ve ark. Tip 2 Diyabetik hastalarda ve sağlıklı kontrollerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin düzeylerini ölçmüşlerdir. Sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında hasta grubunda artmış 8-OHdG düzeylerini tespit etmişlerdir. Tip 2 Diyabette DNA oksidasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir¹⁶².

Shin ve ark. Tip 2 Diyabetik hastalarda oksidatif hasarın varlığını biyomarkır olarak serum 8-OHdG' i kullanarak araştırmışlardır. 41 Diyabetik hastanın 8-OHdG konsantrasyonlarını 33 sağlıklı bireyin değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Oksidatif DNA hasarını belirlemede serum 8-OHdG ölçümünün iyi bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İlerlemiş komplikasyonu olan hastalarda 8-OHdG düzeylerinin komplikasyonu olmayan hastalara göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir¹⁶³.

Çalışmamızda total hasta grubunun 8-OHdG düzeyleri 34.52 ± 0.03 ng/mL iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 34.42 ± 0.06 ng/mL' ye düşmüştür. Kontrol grubunun 8-OHdG düzeyleri ise 34.51 ± 0.09 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde 8-OHdG düzeyleri 34.60 ± 0.03 ng/mL iken, tedavi sonrasında 34.40 ± 0.04 ng/mL düzeylerine düşmüştür. Metformin grubunda ise tedavi öncesinde 8-OHdG düzeyleri 34.46 ± 0.05 ng/mL değerinden tedavi sonrasında 34.42 ± 0.11 ng/mL düzeylerine düşmüştür. Her iki grupta tedavi ile 8-OHdG düzeylerinde azalma görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sadece Rosiglitazon grubunda bulunmuştur.

İkeda ve ark. 108 Tip 2 Diyabetik hastada ve 161 sağlıklı bireyde paraoksonaz aktivitesini araştırmışlardır. Diyabetik hastalarda serum Paraoksonaz aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca serum Paraoksonaz aktivitesi/HDL-kolesterol oranını da hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit etmişlerdir. Diyabetik komplikasyonu olan hastaların Paraoksonaz aktivitesinin komplikasyonsuz hastaların Paraoksonaz aktivitesine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir¹⁶⁴.

Sözmen ve ark. sağlıklı kontrollerde ve diyabetik hastalarda Paraoksonaz aktivitesini ölçmüşlerdir. Diyabetik hastalarda kontrol değerlerine göre azalmış Paraoksonaz aktivitesi olduğunu bulmuşlardır. Artmış Katalaz/Paraoksonaz oranının HbA1c düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemişlerdir. Bu oranın zayıf glisemik kontrolün markırı olarak kullanılabileceğini önermişlerdir¹⁵⁰.

Shivaprakash ve ark.'nın Diyabetik hastalarda ve sağlıklı bireylerde Paraoksonaz aktivitesini ölçtüğü çalışmalarında, Paraoksonaz'un antioksidan aktivitesi hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük olarak bulunmuştur. Paraoksonaz aktivitesi ölçümünün, koroner arter hastalığına doğru ilerleyen diyabet sonuçlarının erken safhada teşhisinde ve terapötik yaklaşımda önemli bir markır olduğu ileri sürülmüştür¹⁶⁰.

Van Wijk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Tip 2 Diyabetik 19 hastaya 8 hafta boyunca günde iki defa plasebo veya 4 mg Rosiglitazon verilmiştir. Rosiglitazon kullanan hasta grubunda Paraoksonaz aktivitesi tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış göstermiştir. Rosiglitazon'un Paraoksonaz aktivitesini artırdığı ve böylece aterosklerozun başlangıç safhasındaki oksidatif modifikasyonlara karşı koruyucu olarak etki edebileceği bildirilmiştir¹⁶¹.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesi Paraoksonaz aktivitesi 155.48 ± 13.60 U/mL iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 157.77 ± 13.42 U/mL'ye yükselmiştir. Kontrol grubunun Paraoksonaz aktivitesi 162.70 ± 18.53 U/mL olarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Paraoksonaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde Paraoksonaz aktivitesi 179.30 ± 21.20 U/mL iken, tedavi sonrasında 176.90 ± 20.30 U/mL değerlerine düşmüştür. Metformin grubunda ise tedavi öncesinde Paraoksonaz aktivitesi 131.70 ± 16.14 U/mL değerinden 138.70 ± 17.08 U/mL'ye yükselmiştir. Her iki grupta tedavi ile Paraoksonaz aktivitelerinde farklılıklar görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Passaro ve ark. obez ve Tip 2 Diyabetik olan 100 hasta ile obez fakat Diyabetik olmayan 100 kontrol bireyin plazma leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Plazma leptin düzeylerinin Diyabetik ve Diyabetik olmayan obez gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Ancak kadınlarda erkeklere göre daha yüksek leptin düzeyleri tespit edilmiştir¹⁶⁵.

Gültürk ve ark. çalışmalarını Tip 2 Diyabetik olan 93 ve sağlıklı 44 birey üzerinde yapmıştır. Diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre artmış serum leptin düzeyleri tespit edilmesine rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Diyabetik hastalarda ve sağlıklı bireylerde leptin düzeyleri ile vücut kütle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Bu sonuçlara göre diyabetin leptin düzeylerine doğrudan bir etkisinin olmadığı ve vücut adipozitesi ile kuvvetli ilişki içerisinde olduğu ileri sürülmüştür¹⁶⁶.

Yamagishi ve ark. yaptıkları çalışmada, aortik endotelial hücreleri farklı konsantrasyonlardaki leptin ile inkübe etmişlerdir. Leptinin protein kinaz A aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonunu artırarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indüklediğini ve diyabetik hastalarda aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir¹⁶⁷.

Mayerson ve ark. Tip 2 Diyabeti olan 9 hastaya günde 4 mg Rosiglitazon içeren 3 aylık tedavi uygulamışlardır. Tedavi öncesindeki leptin düzeylerinin tedavi sonrası düzeylere göre azaldığını, ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir¹⁶⁸.

Kim ve ark. Tip 2 Diyabetik 151 hastada yaptıkları çalışmalarında, hastalara 6 ay boyunca günlük 4 mg Rosiglitazon tedavisi uygulayarak serum leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. 6 aylık tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artmış leptin düzeyleri tespit etmişlerdir. Rosiglitazonun, subkütan adipozitte artış ile ilişkili olarak, Tip 2 Diyabetik hastalarda serum leptin düzeylerini artırarak insülin duyarlılığını düzelttiğini bildirmişlerdir¹⁶⁹.

Çalışmamızda total hasta grubunun tedavi öncesi Leptin düzeyleri 66.41 ± 4.59 ng/mL iken, Rosiglitazon/Metformin ile tedavi sonrasında 73.95 ± 4.03 ng/mL'ye yükselmiştir. Kontrol grubunun Leptin düzeyleri 63.60 ± 4.93 ng/mL olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Leptin düzeyleri ile kontrol grubu düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde Leptin düzeyleri 58.68 ± 5.28 ng/mL iken, tedavi sonrasında 72.40 ± 5.75 ng/mL değerine yükselmiştir. Metformin grubunda ise tedavi öncesinde Leptin düzeyleri 74.13 ± 7.30 ng/mL değerinden tedavi sonrasında 75.48 ± 5.75 ng/mL değerine yükselmiştir. Her iki grupta tedavi ile Leptin değerlerinde artış görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Diabetes Mellitus tanısı konulmuş hastalarda antioksidan savunma sisteminde zayıflama ve lipid peroksidasyonunda artış olduğu bulunmuştur. Oral antidiyabetik olan Rosiglitazon tedavisi alan kişilerde 3 aylık tedavi sonrasında lipid peroksidasyonunda ve DNA hasarında sağlıklı değerlerine kadar düşen sayısal sonuçlar elde edilmiştir. Antidiyabetik diğer bir ilaç olan Metformin tedavisi olan kişilerde ise tedavi sürecinin sonunda antioksidan enzim ve moleküllerin düzeylerinde anlamlı ölçüde iyileşme olduğu görülmüştür. Diyabet tedavisinde kullanılan her iki ilacın bu kısa süreçte oksidatif strese karşı organizmanın korunmasında farklı parametrelere etki ederek yardımcı olduğu ve bu yönüyle tedaviye farklı bir boyut getireceği düşüncesindeyiz.

6.ÖZET

Çalışmamızda yeni tanı almış Tip 2 diyabetli 50 hasta ve sağlıklı 30 birey bulunmaktadır. Hastalar iki gruba ayrılarak Rosiglitazon veya Metformin ile 3 aylık tedavi uygulanmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), total antioksidan kapasite (TAC), malondialdehit (MDA), 8- hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG), paraoksonaz ve leptin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca yaş, soygeçmiş hikayesi, sigara içme durumu ve egzersiz gibi faktörlerin oksidatif stres parametreleri ve leptin üzerine olan etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesinde total hasta grubunun SOD aktiviteleri ve TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken (sırasıyla, $p= 0.005$, $p= 0.010$); MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p= 0.024$). Total hasta grubunun tedavi öncesi katalaz, 8-OHdG ve paraoksonaz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tedavi öncesinde Rosiglitazon grubunun TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0.015$), MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p= 0.019$). 3 aylık tedavi sonrasında TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.027$). Tedavi öncesi MDA ve 8-OHdG düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı derecede azalmalar olmuştur (sırasıyla, $p=0.008$, $p=0.000$).

Tedavi öncesinde Metformin grubunun SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.000$). Tedavi sonrasında TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.000$), SOD aktivitesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Tedavi öncesi TAC düzeyleri ve SOD aktivitelerinde tedavi sonrasında anlamlı derecede artışlar gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0.000$, $p=0.029$).

Her iki tedavi grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalmış açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri gözlenirken, metformin grubunda total kolesterol, LDL- kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı derecede düşüşler bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.020$).

Rosiglitazon grubunda tedavi öncesinde katalaz ile 8-OHdG değerleri ($p=0.003$), tedavi sonrasında TAC ile SOD ($p=0.020$) değerleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Metformin grubunda tedavi öncesinde TAC ile SOD değerleri ($p=0.005$), tedavi sonrasında Katalaz ile TAC ($p=0.006$) değerleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Kontrol grubunda katalaz ile 8-OHdG değerleri ve katalaz ile MDA değerleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.013$, $p=0.016$).

7.SUMMARY

In our study, there are 50 patients who are recently diagnosed as having Type 2 Diabetes and 30 healthy individuals. Patients were divided into two groups and three –months cure has been carried out with Rosiglitazone and Metformin. Before and after the cure, levels of catalase, Superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy -2'- deoxyguanosine (8-OHdG), paraoxonase and leptin are measured. Besides, effects of factors such as age, history of family, smoking status, physical exercise on oxidative stress parameters and leptin were statistically evaluated.

Before the treatment while SOD activities and TAC levels of the total patient group are found to be considerably low compared to the control group (respectively, $p=0.005$, $p=0.010$). MDA levels are significantly high ($p=0.024$). Values for Catalase, 8-OHdG, and paraoxonase of the total patient group haven't demonstrated any difference compared to the control group.

While TAC levels of Rosiglitazone group before the treatment were significantly lower than the control group ($p=0.015$), but MDA levels were higher than the control group ($p=0.019$). After three months of treatment, TAC levels are found to be considerably lower than ($p=0.027$) the control group. MDA and 8-OHdG levels before the treatment have dramatically decreased after the treatment (respectively, $p=0.008$, $p=0.000$).

SOD activities of Metformin group before treatment were considerably lower than ($p=0.000$) the control group. While TAC levels after treatment were significantly higher than the control group ($p=0.000$), SOD activities were considerably lower than the control group ($p=0.001$). After the treatment, increase of TAC levels and SOD activities has been observed when compared to before the treatment values (respectively, $p=0.000$, $p=0.029$).

While decreased blood sugar and HbA1c has been observed in both treatment groups after the treatment, in Metformin group significant decreases has been observed on total cholesterol, LDL – cholesterol and triglyceride levels (respectively, $p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.200$).

Significant correlations have been found between pre-treatment catalasa and 8-OHdG values ($p=0.003$) and post treatment TAC and SOD values ($p=0.020$) in Rosiglitazone group. Significant correlations have been found between pre-treatment TAC and SOD values ($p=0.005$) and post treatment catalasa and TAC values ($p=0.006$). In control group, significant correlations are observed between catalasa and 8-OHdG values, catalasa and MDA values (respectively, $p=0.013$, $p=0.016$).

8.KAYNAKLAR

1. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 1–11.
2. Gareth Williams, John C. Pickup. *Handbook of Diabetes*. Türkçe editör: Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ. Çevirenler: T. Toktaş, M. E. Altunöz. 3. baskı çevirisi, *Diabetes El Kitabı*, 2004; 1: 1–4.
3. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. *Coron. Artery Dis* 1997; 8: 683–688.
4. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 217–226.
5. Altan N.Dinçel A., Koca C., *Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31 (2):51-56.
6. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20–9.
7. Kahn C.R, Weir G.C. King G.L. Jacobson A.L.Smith R.J. Joslin's *DIABETES MELLITUS*. Çeviri Editörü: Prof.Dr. VOLKAN YUMUK 14.Baskı Çevirisi 2008: 22–24: 533,698
8. Karam J.H, Salber P.R, Forsham P.H *Pancreatic hormones and diabetes mellitus*. Basic and Clinical Endocrinology, Third Edition, Edited by Greenspan FS. Division of Prentice Hall publications, USA. 1991;592 -598.
9. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitapevleri*.2001;1024.
- 10.Espinal J. Understanding insülin action principles and molecular mechanism, Ellis Horwood Ltd, England. 1989; 33 -38.
- 11.Guyton A.C and Hall J.E. *Tıbbi Fizyoloji*. Dokuzuncu Baskı. Editör Çavusoglu, H. Yüce Yayın. Nobel Tıp Kitabevi Bölüm 1996; 2: 971 - 83.
- 12.Bonadonna RC, De Fronzo RA. Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. *Diabete Metab*. 1991;17: 112–35.

13. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanler G, Ünal S, İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi, 2003; 2279–2291.
14. Köloğlu S. Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Ankara. 1996; 367–386.
15. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyum 1997:9–18.
16. Araz M. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. basım çevrisi, çeviri editörü: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 2109–2141.
17. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular diagnostics. Fourth edition. p: 853–855.
18. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S:5-20.
19. Yılmaz C., Yılmaz T., İmamoğlu S. Diabetes İstanbul 2000: 13-26, 135-56.
20. Warran JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus, editor: Kahn CR, Weir GC, Philadelphia Lea and Febiger 1994;201–205.
21. Gündoğdu S, Açbay O. Tip 2 Diyabetin evreleri ve takip kriterleri. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 8: 557–559.
22. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42–47.
23. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve Diyabet C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 29: 35–40.
24. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3419- 23.

25. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909– 13.
26. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22.
27. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546 –9.
28. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419- 23.
29. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct Effects of Leptin on Mouse Reproductive Function: Regulation of Follicular, Oocyte and Embryo Development. *Biol Reprod*, 2004;71:1446-52.
30. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271: 5301–4.
31. Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999; 140: 5149- 53.
32. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138: 4485- 8.
33. Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1996;45: 769- 73.

34. Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4139-43.
35. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996; 379: 55–9.
36. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995; 311: 729- 33.
37. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 439- 45.
38. Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: 1102–1106.
39. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213–215.
40. Clément K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 1999; 428: 51–57.
41. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity *Clin Endocrinol* 1999; 50: 163–169.
42. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, et al. Serum leptin is increased in growth hormone deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 1997; 46: 812–817.
43. Nørrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 644–652.

44. Kriström B, Carlsson B, Rosberg S, et al. Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2735–2741.
45. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obesity* 1999; 23: 260–271.
46. Cocchi D, De Gennaro Colonna V, Bagnasco M, Bonacci D and Müller EE. Leptin Regulates GH Secretion in the rat by acting on GNRH and somatostatinergic functions. *Journal of endocrinology* 1999; 162: 95–99.
47. Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228(10): 1132–1137.
48. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802–1811.
49. Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 3–12.
50. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of ob gene in adipose cells. *J Biol Chemistry* 1996; 271: 2365–2368.
51. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654–657.
52. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N, Flier JS. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408–3413.
53. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501–1504.
54. Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Jarvinen HY. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993–996.

55. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657.
56. Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 919-933.
57. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
58. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374- 77.
59. Yazgan Aksoy D, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 123-126.
60. Arslan M. Tip 2 diabetes mellitusta oral tedavi ve insülün tedavisi oral antidiabetik ilaçlar (OAD).
61. Moore K.J., Rosen E.D., Fitzgerald M.L. et al. The role of PPARgamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7:41-47.
62. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 2005;39: 841 – 852.
63. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları. Konya,1995.
64. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE . Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992;119(6): 598-620.
65. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract*. 1995;10 (1): 19-25.

66. Florence TM. The role of free radicals in disease. Aust N Z J Ophthalmol. 1995;23 (1): 3-7.
67. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr. 1991; 53(1):194–200.
68. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. Free Radic Biol Med. 1994;17(3): 235 -48.
69. Kavas G.Ö.. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri. 1989;9 (1): 1–8.
70. Nalçacı E. Kan-Beyin Bariyerinin Yıkılışında Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara.1991.
71. Cheeseman, K.H. Slater, T.F. An introduction free radical biochemistry. Br. Med. Bull. 1993;49 (3): 481-93.
72. Altıntaş S. Kahramanmaraş'ta Bazı İş Kollarında Çalışan Boya İşçilerinde Plazma ve Eritrosit Membranı Sialik Asit, Glutasyon, Plazma Nitrik Oksit ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi;2006.
73. Gutteridge JMC and Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. Trends. Biochem. Sci. 1990; 15: 129 -35.
74. Apfel SC. Nerve regeneration in diabetic neuropathy. Diabetes Obes Metab 1999; 1: 3–11.
75. Halliwell B. Drug antioxidant effects. Drugs 1991; 42(4): 569 – 605.
76. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, et al. Oxidative Stres in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews. 2004; 25: 612–628
77. Bast A, Haenen GR, Doelman CJA, et al. Oxidants and antioxidants. Am J. Med 1991;91:2-13.
78. Cutler RG. Antioxdants and aging. Am J. Clin. Nutr 1991;53:373-379.

79. Chavan S, Sava L, Saxena V, Pillai S, Sontakke A, Ingole D. Reduced glutathione: Importance of specimen collection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2005;20(1):150-152.
80. Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N, et al. Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002;40: 684–688.
81. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E, et al. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2002;21(5): 200–204.
82. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J, et al. Importance of Se-Glutathione peroxidase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1994;17(3):235-248.
83. Mates JB, Perez-Gomez C, Castro IN, et al. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem* 1999;32(8):595-603.
84. Forman H, Fridovich I, et al. On The Stability of Bovine Superoxide Dismutase. The Effects of Metals. *J. Biol. Chem* 1973;248:2645.
85. Mates JB, Perez-Gomez C, Castro IN, et al. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem* 1999;32(8):595-603.
86. Li, WF., Costa, LG., Furlong, CE.: Serum Paraoxonase status: A Major Factor in Determining Resistance to Organophosphates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1993;40:337-346
87. Main, AR. The Purification of the Enzyme Hydrolysing Diethyl-p-nitrophenyl Phosphate (Paraoxon) in Sheep Serum *Biochemical Journal*. 74:10-20.
88. Erdos, EG., Boggs, LE. Hydrolysis of Paraoxon in Mammalian Blood. *Nature* 1961;190:716-717.
89. Kirsch, K. Enzymatische Hydrolyse von diäthyl-p-nitrophenylphosphat (E600) durch menschliches Serum. *Z Klin Chem Klin Biochem*. 1968;1: 41-45.
90. Mallinckrodt M, Geldmacher V, Hommel G, Dumbach J. On the genetics of the human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2). *Hum Genet*. 1979;50(3):313-26.

91. La Du B.N., Invited Editorial: The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase. *Chem. Biol Interactions*. 1993;87: 25–34.
92. Gan, K.N., Smolen, A., Eckerson, H.W., La Du, B.N. : Purification of Human Serum Paraoxonase/Arylesterase. Evidence for one Esterase Catalysing Both Activities. *Drug. Metab. Dispos.* 1991;19:100-106.
93. Furlong, C.E., Richter, R.J., Chapline C., Crabb, J.W.: Purification of Rabbit and Human Serum Paraoxonase. *Biochemistry*. 1991;30:10133-10140.
94. Eckerson, H.W., Romson, J., Wyte C.M., La Du, B.N.: The Human Serum Paraoxonase Polymorphism: Identification of Phenotypes by Their Response to Salts. *Am. J. Hum. Genet.* 1983;35: 214–27.
95. Mueller, R.F., Hosnung, S., Furlong, C.E., Anderson, J., Giblett, E.R., Motulsky, A.G. Plasma Paraoxonase Polymorphism. A new Enzyme Assay, Population, Family, Biochemical and Linkage Studies. *Am. J. Hum. Genet* 1983;35:393-408.
96. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48
97. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329–36.
98. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw-Hill Companies. USA 2001; 113-160.
99. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. *Koroner kalp hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara 1997; 129–163.
100. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 1–12.
101. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 824-9.
102. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999; 5: 381–6.

103. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2214–25.
104. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri* 2000; 13: 1–8.
105. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003; 49:295-9.
106. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59-66.
107. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000; 149: 91–7.
108. Sanders SP. Asthma, viruses, and nitric oxide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220: 123–32.
109. La Du, B.N. 1992. Human serum paraoxonase/arylesterase. *In* Pharmacogenetics of Drug Metabolism. W. Kalow, editor. Pergamon Press, New York. 51-91.
110. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98: 6842–47.
111. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase [Editorial]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 1248–1250.
112. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, Bairaktari E, Chapman MJ, Elisaf M, Tselepis AD. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003; 44: 927–34.

113. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473–480.
114. Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants. *Mol Cell Biochem* 1998;188: 149–59.
115. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–61.
116. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488–96.
117. Parthasarathy S, Morales AJ, Murphy AA. Antioxidant: a new role for RU-486 and related compounds. *J Clin Invest* 1994;94:1990–5.
118. Gözükar EM. *Biyokimya. İstanbul: Evin Matbaası*;1997.
119. Kim YG, Kim SK, Kwon JW, Park OJ, Kim SG, Kim YC, et al. Effects of cysteine on amino acid concentration and transsulfuration enzyme activities in rat liver with protein-calorie malnutrition. *Life Sci* 2003; 72:1171-81.
120. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN, et al. Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *J. Nutr. Biochem* 2002;13:427-434.
121. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A, et al. Inhibition of human glutathione S-transferase P1–1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001;1548: 23–28.
122. Gutteridge J.M. Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819–1828.
123. Byung P.Y. (1994) Cellular Defences Against Damage From Reactive Species. *Physiological Review* 74, 139–172.
124. Serafini M, Del Rio D Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 2004;9(3), 145–152.
125. Baynes JW Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40(4): 405–412.

126. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48(1): 1–9.
127. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity In Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1994;22(2–3): 95–98.
128. Rösen P, Du X, Tschöpe D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by α -tocopherol?. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998;188(1-2):103–111.
129. Wyngaarden JB, Smith 111: Cecil Textbook of Medicine, 1-2, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1988;1360-1381.
130. Gabray KJ: The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes, N. Eni. *J.Med.* 1973;288:831-6.
131. Kamel N, Diabetik Nöropatiler, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Degrisi, C.7, 1987;2: 105–112.
132. Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres *Turk J Biochem*, 2006; 31(2); 41–45.
133. Green K, Brand MD, Murphy MP (2004) Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 53 (Supplement 1), 110-118.
134. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865), 813-820.
135. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M (1998) Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 47(7), 1114-1120.
136. Pellegrini N., RE R., Proteggente A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying An Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay, *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;26:1231-37.

137. Zadeh J.N, Sarmadi J.T, Wolff S.P. Measurement of Plasma Hydroperoxide Concentrations by The Ferrous Oxidation-Xylenol Orange Assay in Conjunction With Triphenylphosphine, Analytical Biochemistry. 1994;220:403-409.
138. Marier C.M, Chan P.H. Role of Superoxide Dismutases in Oxidative Damage and Neurodegenerative Disorders. The Neuroscientist 2002;8(4): 323-334.
139. Williams KV, Mullen M, Lang W, Considine RV, Wing RR. Weight loss and leptin changes in individuals with type 2 diabetes. Obes Res 1999; 7: 155–163.
140. Johansson L.H, Borg L.A.H. A spectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples. Anal.Biochem. 1988;174:331–336.
141. Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, Cardelli M, James RW, Boemi M, Franceschi C. Paraoxonase 1: genetics and activities during aging. Rejuvenation Res. 2008;11(1):113–127.
142. Leionen J, Toyokini S, et al. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. 2005;45:986-990.
143. Sowers J.R., Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. Hypertension 1995; 26:869–879.
144. Zimmet P, Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. Drugs 1999; 58:21–28.
145. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T, Ronnema T, Knuuti J, Huupponen R, Lonnroth P, Nuutila P. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. Diabetes 2003; 52:283–290.
146. Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, Çapoğlu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 2003; 21:291–296.

147. Sundaram R.K., Bhaskar A., Vijayalingam S., Viswanathan M., Mohan R., Shanmugasundaram K.R. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci* 1996;90:255-260.
148. Deakin S., James R. W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 2004; 107, 435-447.
149. Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, et al. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 894–897.
150. Sözmen EY., Sözmen B., Delen Y., Onat T., "Catalase/Superoxide dismutase (SOD) and Catalase/Paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control" *Arch. Med. Res* 2001; 32: 283–287.
151. Çiğremiş Y. Köse M, Özudurlu F, Türköz Y. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Eritrosit içi Cu-Zn SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması. *G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*. 2003;16(2):239–244
152. Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D, et al. Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulindependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1997;34: 638–44.
153. Pavlović, R. Kocić, G. Kocić, T. Jevtović, S. Radenković, D. Mikić, M. Stojanović and P. B. Djordjević Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes Volume 2 Issue 4, Pages 251 – 256.
154. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002; 321: 89–96.
155. Moussa S.A. Oxidative Stress In Diabetes Mellitus ROMANIAN J. BIOPHYS. 2008;18(3): 225–236.
156. Kimura F., Hasegawa G., Obayashi H., et al. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 1246- 50.

157. Nobar M, Pour A, Nobar M, Beig F, Mirhashemi S. Total antioxidant capacity, süperoxide dismutase and glutathion peroxidase in diabetic patients. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 1999;12(4), 109–114.
158. Aslan M, Sabuncu T, Kocyigit A, Celik H, Selek S. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(10):734–40.
159. Benrebai M, ağabeydli N, Nasr S and Benlatreche C. Oxidative stress status in type 2 diabetic patients in eastern algeria. *World Applied Sciences Journal* 2008;4(5):714–719.
160. Shivaprakash T.M, et al. Oxidative stres and Paraoxonase status for coronary artery disease in NIDDM patients. *Biomedical Research* 2006;18(1):19-23.
161. Van Wijk J, Coll B, Cabezas MC, Koning E, Camps J, Mackness B, Joven J Rosiglitazone modulates fasting and post-prandial paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic patients.
162. Krapfenbauer K, Birnbacher R, Vierhapper H, Herkner K, Kampel D, Lubec G Glycooxidation, and protein and DNA oxidation in patients with diabetes mellitus *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(3):331-7.
163. Shin C.S, Moon B.S, Park K.S. et al. Serum 8-Hydroxy-Guanine Levels Are Increased in Diabetic Patients. *Sciences Journal* 2005;4(5):714–719.
164. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arie K, Ito H, Kumon Y, Hashimoto K. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1998 May;47(5):598-602.
165. Passaro A, Calzoni F, Zamboni F.P, Manservigi D, Alberti L, Nora E.D, Fellin R and Solini A. Role of diabetes in inuencing leptin concentration in elderly overweight patients. *European Journal of Endocrinology* 2001;145: 173-179.
166. Gültürk S, Erdal S, Özdemir E, Candan F, Özdemir Ü, Erselcan T. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda serum leptin seviyeleri ile bazal metabolizma hızı, insülin ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;25 (3):117 – 122.

167. Yamagishi S, Edelstein D, Xue-liang Du, Kaneda Y, Guzman M, and Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *The journal of biological chemistry*. 2001; 276 (27): 25096–25100.
168. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002;51:797-802.
169. Kim H.J, Kim S.K, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity with increased serum leptin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*.2008;8:42-49.