

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
BİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE
ADOLESANLARDA GLİSEMİK
DEĞİŞKENLİĞİN, HBA1C VE OKSİDATİF
STRES İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR.AYÇA ALTINCIK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ECE BÖBER

İZMİR – 2011

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
BİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE
ADOLESANLARDA GLİSEMİK
DEĞİŞKENLİĞİN, HBA1C VE OKSİDATİF
STRES İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. AYÇA ALTINCIK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ECE BÖBER

**Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı
(Prone no:2009KBSAG083) tarafından desteklenmiştir.**

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Sayın Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Hale Ören'e, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konusu seçimi, çalışmaların yürütülmesi ve tezimin tamamlanmasında bilgi ve katkıları için değerli hocam Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ece Böber'e, tezimin yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya AD başkanı Sayın Prof. Dr.Canan Çoker ve Uzm. Dr. Birsen Tuđlu'ya, her zaman engin bilgi düzeyi ve yol göstericiliği ile bizlere katkı sağlamış olan ve bu katkıları devam eden çok değerli Doç.Dr. Ayhan Abacı'ya ve başta çalışma arkadaşlarım olan Dr. Korcan Demir, Dr Gönül Çatlı ve diyabet eğitim hemşiremiz Hatice Tekeli olmak üzere Pediatrik Endokrinoloji BD'nin tüm çalışanlarına, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD tüm öğretim üyelerine, Endokrin Laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ayça Altıncık

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	iv
Önsöz	
Özet	1
Summary	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes mellitus	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.2. Tip 1 diyabet	4
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Etiyopatogenez	5
2.2.3. Hastalığın önlenmesi çalışmaları	6
2.2.4. İnsulin hormonunun metabolik etkileri	7
2.2.5. Tip 1 diyabetin klinik belirtileri	8
2.2.6. Tip 1 diyabette tedavi	8
2.2.7. Tip 1 diyabetli hastanın uzun süreli izlemi	10
2.2.8. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	12
2.2.8.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	12
2.2.8.2. Makrovasküler komplikasyonlar	14
2.2.8.3. Diyabetes Mellitusun Diğer komplikasyonları	15
2.3. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stress	17
2.3.1. Hipergliseminin endotel hasarı oluşturma mekanizmaları	17
2.3.2. Oksidatif Stres ile endotel hasarı ilişkisi	18
2.3.3. Glisemik hafıza	19
2.3.4. İsoprostanlar: lipit peroksidasyonunun yeni göstergeleri	20
2.3.4.1. İsoprostan sentezi	20
2.3.4.2. İsoprostanların biyolojik etkileri	21
2.3.4.3. Diabetes mellitus ve 8-iso-PGF _{2α}	22
2.4. Kan şekeri değişkenliği	23
2.4.1 Kan şekeri değişkenliğinin önemi	23

2.4.2 Kan şekeri değişkenliğin tanımlanması ve hesaplanması	23
2.4.3 Kan şekeri değişkenliği ve oksidatif stres ilişkisi	24
3. YÖNTEM	26
3.1. Çalışma düzeni, hasta grubu	26
3.1.1 Kan şekeri indekslerinin hesaplanması	26
3.2. Kan ve idrar örnekleri	28
3.3. 8-iso-prostaglandin F 2alfa Analizi	28
3.4. İstatistiksel değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
4.1. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri	30
4.2. Alt grup karşılaştırmaları	31
4.2.1. Kan şekeri SD'sine göre karşılaştırma	31
4.2.2. 8-iso-PGF2 α düzeyine göre karşılaştırma	31
4.2.3. HbA1c ortalamasına göre karşılaştırması	33
4.2.4. Diyabet sürelerine göre grupların karşılaştırması	33
4.2.5. Puberte durumuna göre grupların karşılaştırması	35
4.3 Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırması	37
4.4 Korelasyon analizleri	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45

TABLULAR

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri	5
Tablo 2. Oto-antikör sayısı ve beş yıl içinde hastalık geliştirme riski	6
Tablo 3. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri	9
Tablo 4. ISPAD 2009-Tip 1 diyabetlilerde vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri	13
Tablo 5. Çalışma olgularının genel özellikleri	30
Tablo 6. Olguların genel laboratuvar özellikleri	30
Tablo 7. KŞSD düzeyine göre alt grupların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması	31
Tablo 8. İdrar 8-iso-PGF _{2α} düzeylerine göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 9. İdrar 8-iso-PGF _{2α} düzeylerine göre glisemik parametrelerin karşılaştırılması	32
Tablo 10. HbA _{1c} ortalamasına göre alt grupların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 11. HbA _{1c} ortalamasına göre alt grupların glisemik parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 12. Diyabet süresine göre alt grupların karşılaştırması	34
Tablo 13. Diyabet süresine göre alt grupların glisemik parametrelerinin karşılaştırması	35
Tablo 14. Prepubertal ve pubertal olguların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması	35
Tablo 15. Prepubertal ve pubertal olguların glisemik parametrelerinin karşılaştırması	36
Tablo 16. Aylara göre hastaların glisemik parametreleri	37
Tablo 17. 8-iso-PGF _{2α} ile klinik ve laboratuvar değerlerinin korelasyonu	38
Tablo 18. 8-iso-PGF _{2α} ile glisemik parametrelerin korelasyonu	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. Olguların HbA _{1c} ve SD değerleri	37
Ek-1 Etik kurul izin belgesi	
Ek-2 Olgu rapor formları	

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

ADRR: Ortalama günlük risk aralığı

AGE:İleri glikozilasyon ürünleri

BUN: Kan üre nitrojeni

CGMS:Sürekli kan şekeri monitorizasyonu

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması

DPT-1: Diyabeti Önleme Çalışması

DKŞİ: Düşük kan şekeri indeksi

DM: Diyabetes mellitus

EDIC: Diyabet Yönetimi ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi Çalışması

ENDIT: Avrupa Diyabette Nikotinamid Tedavisi Yönetimi Çalışması

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

ISPAD: Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Cemiyeti

ICA:Adacık hücre antikoru

KH:Karbonhidrat

KŞSD: Kan şekeri standart deviasyonu

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

NO:Nitrik oksit

OKŞ: Ortalama kan şekeri

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

SDS: Standart sapma skoru

TRIGR: Genetik Risklilerde Tip 1 Diyabetin Azaltılması Çalışması

VK: Varyasyon katsayısı

VKİ: Vücut kitle indeksi

YKŞİ:Yüksek kan şekeri indeksi

TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN, HbA1C VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, tip 1 diyabetli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olan 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile kan şekeri değişkenliği, klinik ve laboratuvar değişkenleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya ortalama yaşı $11,6\pm 3,4$ yıl (aralık: 3,9-17 yıl) olan 31 adet (11 erkek, 20 kız) tip 1 diyabetli çocuk ve adölesan alındı. Olgulardan, evde günde en az dört kere kan şekeri ölçümü yapmaları istendi ve altı ay boyunca her ay klinik kontrolüne çağrılarak evde yaptıkları ölçümler bilgisayar programına aktarıldı. Her ayın kan şekeri değişkenliği ve diğer glisemik parametreleri hesaplandı. Çalışma sonunda 24 saatlik idrarda 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyi bakıldı ve 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile glisemik parametreler, klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışma sürecinin başında grubun ortalama diyabet süresi 5 yıl (aralık: 1,2-16), HbA1c %8,1 (aralık:6,2-11,2) saptandı. Kan şekeri standart deviasyonu (KŞSD) ortalaması $85,4\pm 17,3$ mg/dL, idrar 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyi $2800,8\pm 932,9$ pg/mg kreatinin bulundu. İdrar 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyi ile yaş, antropometrik veriler, diyabet süresi, günlük insulin dozu, serum lipit değerleri, mikroalbuminüri, HbA1c ve KŞSD arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, KŞSD ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ($r=0,72$, $p=0,02$) pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Kan şekeri değişkenliği ile oksidatif stres arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalıştığımız hasta populasyonunun metabolik kontrolünün iyi ve sık kan şekeri ölçümü nedeniyle tedavinin monitorizasyonu ve böylece kan şekeri SD'sinin fazla olmamasından kaynaklanıyor olabilir ya da tip 1 diyabetli hastalarda oksidatif stres üzerine etkin olan başka faktörler olabilir. Bu faktörleri ve kan şekeri değişkenliğinin oksidatif stres ile ilişkisini araştırın kapsamlı ve daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$, kan şekeri değişkenliği, oksidatif stres

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE VARIABILITY, HBA1C AND OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to determine the relationship between oxidative stress, glucose variability and other clinical and laboratory variables in children and adolescents with type 1 diabetes.

Methods: Thirty-one children and adolescents with type 1 diabetes (M/F: 11/20; median age $11,6 \pm 3,4$ years) were enrolled to the study. Patients performed self-monitoring of blood glucose (SMBG) at least four times a day for 6 months and had a clinic visit per a month. Standard deviation (SD) of the blood glucose values and other glycemic parameters were calculated at each monthly visits from the SMBG records. Daily urine 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$ levels were determined at the end of the study period. The relationship between 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$, SD of the blood glucose, HbA1c and other clinical and laboratory variables were investigated.

Results: Mean diabetes duration was 5 years (range: 1,2-16 year), HbA1c was 8,1 % (range: 6,2-11,2%). SD of the blood glucose was determined as $85,4 \pm 17,3$ mg/dL and urinary 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$ was $2800,8 \pm 932,9$ pg/mg creatinine. There was not a correlation between urinary 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$ and the age, anthropometric data, duration of diabetes, insulin requirement, lipid values, microalbuminuria, HbA1c and SD of blood glucose while there was a statistically significant correlation between the SD of blood glucose and HbA1c ($r=0,72$, $p=0,02$).

Conclusion: We could not find a relation between glucose variability and urinary 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$ levels in children with type 1 diabetes. Since the study population have a good metabolic control and had a tight self monitoring blood glucose, they might have a low SD or other factors favouring oxidative stress may exist. Further studies are needed to assess the other factors, and the relationship between glucose variability and oxidative stress.

Key Words: Type 1 diabetes, 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$, glucose variability, oxidative stress.

1. GİRİŞ ve AMAC

Tip 1 Diyabetes Mellitus insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat ve lipit metabolizması bozuklukları ile seyreden, kronik sistemik bir hastalıktır (1). Günümüzde insidansı giderek artmakta ve hastalığın başlama yaşı aşağı inmektedir. Diyabetle geçen yaşam süresinin uzamasıyla mikrovasküler komplikasyonlardan korunma yaşamsal önem kazanmaktadır. Tip 1 diyabette tedavi hedefleri sağlıklı fiziksel ve mental gelişimin devamını sağlamak, hastaların yaşam kalitesini yüksek tutabilmek, uzun dönemde hiperglisemiye bağlı gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlemektir (1,2).

Kronik hiperglisemi nedenli artmış oksidatif stres komplikasyonlarının gelişmesindeki ana ortak mekanizmayı oluşturur. Diyabetli hastalarda artmış oksidatif stresin gösterildiği bir çok çalışma mevcuttur (3-5). Hastaların glisemik kontrolünün takibinde kullanılan altın standart yöntem hemoglobin A1c (HbA1c) takibi yapmaktır (1). Çok geniş kapsamlı çalışmalar ile iyi glisemik kontrolü olan bireylerde komplikasyon sıklığının azaldığı bildirilmiştir (6,7). Aynı HbA1c değerine sahip bireylerden yoğun insülin tedavisi alanlarda mikrovasküler komplikasyon sıklığının konvansiyonel tedavi alanlara göre daha az olması, konvansiyonel tedavi grubunda kan şekeri değişkenliğinin daha fazla olmasına ve bunun da komplikasyon gelişmesine katkıda bulunabileceğine bağlanmaktadır (8). İn vivo hücre kültür ortamında glisemik değişken ortamdaki oksidatif stres göstergelerinin, stabil hiperglisemik ortama göre artmış olması kan şekeri değişkenliğinin oksidatif stres üzerinden komplikasyon sıklığını arttırdığı görüşünü desteklemektedir (9).

Kan şekeri değişkenliğinin tanımlanmasında birden fazla yöntem kullanılmakta olup, bu amaçla hastaların glukometrelerinden yaptıkları ölçümler veya üç günlük sürekli kan şekeri monitorizasyonu ile elde edilen ölçümler kullanılmaktadır. Kan şekerinin standart sapması kan şekeri değişkenliği gösteren iyi bir parametredir (10,11).

İsoprostanlar, prostaglandin benzeri moleküller olup, araziidonik asidin serbest radikal aracılı mekanizmalarla non enzimatik peroksidasyonu sonucu oluşurlar ve oksidatif stresin iyi bir göstergesi olarak kabul edilirler. Plasmadaki kısa yarı ömürleri nedeniyle idrar düzeyleri daha anlamlı kabul edilmektedir (12,13).

Çalışmanın amacı, tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen çocuklarda, glukometrelerinden yaptıkları ölçümler ile kan şekeri değişkenliğinin iyi bir göstergesi olan standart deviasyonun hesaplanması, kan şekeri değişkenliği ile oksidatif stresin göstergesi olan 8-iso-prostaglandin F_{2α} ilişkisini ve bu ilişkiye etki edebilecek olası diğer faktörlerin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus tanımı, hiperglisemi ile karakterize olan ancak etyoloji ve patogenezi yönünden farklılıklar gösteren geniş bir hastalık grubunu içerir (1). Kan şekeri düzenleyen esas hormon insülin; bu nedenle, insülin eksikliği ve insülin etkilerine karşı direnç gelişimi de hiperglisemi ile sonuçlanır. Diyabetes mellitus tanı kriterleri tablo 1’de verilmiştir (14,15).

2.1.2. Sınıflandırma

Diyabetes mellitus farklı genetik patern, etyolojik ve patofizyolojik mekanizmalardan oluşan heterojen bir grup hastalığın tanımıdır. β hücre yıkımı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliği ile giden tip 1 diyabet, çocukluk ve adolesan yaş grubunda görülen diyabet hastalarının %90’ını oluşturmaktadır (1). Değişken derecede insülin direnci ve görece insülin yetersizliği ile salınım bozukluğu arasında olan tip 2 diyabetin çocukluk çağında obezitenin artışı ile paralel arttığı bilinmektedir. Monogenik diyabet gibi β hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları, kistik fibrozis gibi ekzokrin pankreas hastalıkları, Cushing veya Akromegali gibi endokrinopatiler, leprehanuizm gibi insülin etkisinin genetik bozuklukları ve çeşitli sendromlarda diyabet gelişebilmektedir (14,15).

2.2. Tip 1 Diyabet

Tip 1 Diyabet mutlak insülin yetersizliği ve bunun sonucunda gelişen hiperglisemi karbonhidrat ve lipit metabolizması bozuklukları ile karakterize, kronik sistemik bir hastalıktır. Hastalık, pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu oluşan insülin eksikliğiyle meydana gelir (1,15).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet prevalansı artan yaş ile oldukça koreledir (16) ve görülme sıklığı ülkeler ve farklı etnik kökenler arasında değişiklik göstermektedir (1). Cinsiyetler arası görülme farklılığı olmayıp, sosyoekonomik düzey ile hastalık arası ilişki de gösterilememiştir (16). Hastalığın en sık başlama yaşı enfeksiyonlara maruziyetin en fazla olduğu 5 ila 7 yaşları arası

ve ergenliktir (16). Dünya üzerinde yıllık insidans en yüksek Finlandiya’da saptanmıştır: 0-14 yaş grubunda 100.000’de 57,6. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 1996 yılında 0-15 yaş arası diyabet insidansı 100.000’de 2,52 olarak bulunmuştur (17). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının geçmiş yıllara göre özellikle 5 yaş altı grupta artış gösterdiği saptanmıştır (1,2). Hastalık kış aylarında daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (1). Net bir kalıtım şekli ortaya konamamaktadır. Babaları tip 1 diyabet olan çocuklarda hastalığın ortaya çıkma riski (%3,6-8,5) annelerinde tip 1 diyabet bulunanlara (%1,3-3,6) göre daha yüksektir. Tek yumurta ikizinde tip 1 diyabet olan çocuklarda diyabet gelişme riski yaklaşık %36 olarak bildirilmiştir (1).

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (14,15)

Klinik durum	Plazma glukoz değeri (mg/dL)	Plazma glukoz değeri (mmol/L)
Hiperglisemi belirtileri¹ varlığında rastgele ölçüm		
Diyabet	≥ 200	11
Açlık glukozu²		
Normal	<100	7
Bozulmuş açlık glukozu	100-125	
Diyabet	≥126	
OGTT 2. saat değeri³		
Normal	<140	
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199	
Diyabet	≥200	

¹ Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı hipergliseminin klasik belirtilerini oluşturmaktadır.

² En az sekiz saat süreyle kalori alımı olmaması açlık olarak tanımlanmaktadır.

³ OGTT, 2-3 gün süreyle yüksek KH içeren diyet ardından, beden ağırlığı > 43 kg olanlarda 75 gr anhidroz glukozun suda çözeltisi, beden ağırlığı <43 kg olanlarda 1,75 g/kg dozunda olacak şekilde uygulanmalıdır.

2.2.2. Etiyopatogenez

Tip 1 diyabet, genetik olarak yatkın bireylerde, beta hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün yıkımı ile oluşur. Bu yıkımın çevresel faktörlerce tetiklendiği kabul edilmektedir

(18). Beta hücre hasarı, immün sistemin daha önce karşılaşmadığı bir takım antijenlerin salınması ve bu antijenlere karşı otoantikörler gelişmesi ile olur. Otoantikörler, kendileri hastalık oluşturmazlar ancak otoimmünitenin göstergesidirler. İnsulin otoantikörü (IAA), adacık hücre antikoru (ICA), glutamik asid dekarboksilaz (GAD₆₅), tirozin fosfataz antikörleri (IA-2 ve ICA512) hastalık belirlemeden yıllar önce serumda tespit edilebilir. Pozitif olan otoantikör sayısı ile hastalık riski arasında korelasyon vardır (Tablo 2). Genetik yatkınlık oluşturan faktörler başında HLA sistemi gelir. Bu sistem 6 kromozomda yer alan, immün cevap ve transplantasyon antijenlerini kodlayan bir gen kümesidir. HLA genlerinden DR2 ve DR5 tip 1 diyabete karşı koruyucu özellikte iken, DR3 ve DR4 hastalık için risk faktörüdür. DR3 ya da DR4'ten birine taşıyan bireyde risk topluma göre 2-3 kat artmış iken, DR3 ve DR4'ü beraber taşıyanlarda risk 7 ila 10 kat artmıştır. Yeni moleküler tekniklerin uygulanması ile başka DR dışındaki HLA lokuslarında da yatkınlık genlerinin varlığı desteklenmiştir. Bunlar LMP2 ve LMP7 genleridir. HLA dışındaki genlerden 6 ve 11. kromozomda yer alan (IDDM1, IDDM2) genlerin de yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (16,18).

Tablo 2. Otoantikör sayısı ve beş yıl içinde hastalık geliştirme riski (19)

Otoantikör sayısı	Beş yıllık diyabet geliştirme riski (%)
0	0.2
1	20
2	50
3	70
4	80

Genetik yatkınlığı bilinen hastaların küçük bir kısmında hastalığın ortaya çıkmasına neden olan otoimmünite gelişmesi genetik dışı nedenlerin de hastalıkta rol oynadığını destekler (18). Tetikleyici faktörlerin başında viral enfeksiyonlar gelir. Özellikle *coksackie*, kızamıkçık enfeksiyonlarından sonra görülen epidemiler bu görüşü destekler (16).

2.2.3. Hastalığın önlenmesi çalışmaları

Mevcut genetik çalışmalar, tip 1 diyabet olma riski yüksek olan hastaların önceden tespit etme olasılığını arttırmıştır. Otoantikör varlığı ile intravenöz glukoz infuzyonuna azalmış insülin yanıtının (ilk faz insülin yanıtı) yetersiz olmasının bir arada değerlendirilmesi hastalık geliştirme riskini tahmin etmede kabul görmüş bir yöntemdir (16,19) Sığır albuminin

adacık hücre antijenine benzerliği nedeniyle erken inek sütü maruziyetinin genetik olarak riskli bireylerde hastalık olasılığını arttırdığı düşüncesi ile başlatılan TRIGR (Trial to Reduce Type 1 diabetes mellitus in the Genetically at Risk) çalışmasında yaklaşık 3000 yenidoğan alınmıştır. HLA'ları riskli olanlara en az 9 ay inek sütü verilmemiş, ikinci yılın sonunda otoantikör geliştirme oranları bakılmış ve kontrol grubu ile aralarında fark bulunamamıştır (16,19)

ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) çalışması başlığı altında, antioksidan bir madde olan nikotinamidin tip 1 diyabetlilerin ICA pozitif birinci derece akrabalarında kullanımı araştırılmış, hastalığı önleme adına faydası olmadığı bulunmuştur (16,19).

DPT-1 (Diabetes Prevention Trial) çalışmasında, tip 1 diyabetli bireylerin ICA pozitif ve ilk faz insülin yanıtı düşük yakınlarına, risk seviyesine göre oral veya subcutan (SC) insülin verilmiş, verilen kontrol grubu ile diyabet geliştirme riskleri karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır (16,19).

Özetle, patogenezi tek bir mekanizma ile açıklanamayan tip 1 diyabetin önlenmesi için tanımlanmış bir yöntem henüz yoktur ve bu çalışmalar etik bir takım sıkıntıları da yanında getirmektedir.

2.2.4 İnsulin hormonunun metabolik etkileri

Normal metabolik işlev, yemek sonrası artan yüksek serum insülin seviyeleri ve buna bağlı anabolik etkiler ile, açlıkta olan düşük serum insülin seviyelerinin katabolik etkilerinin düzenli dalgalanmaları sonucu oluşur. Beslenme sonrası insülin sekresyonu nöral, hormonal ve substrat bağımlı mekanizmlar aracılığı ile olur ve besinlerden elde edilen enerjinin, ilerde kullanılmak üzere depolanmasının kontrolünü sağlar, yani anabolizan etki yapar (16).

İnsülin metabolik etkilerini üç ana doku üzerinden gerçekleştirir; kas, karaciğer ve yağ doku. Tüm bu dokularda glukoz alımını uyarır, karaciğerde glukojen sentezi ve lipit yapımını, kas dokusunda glukoz oksidasyonu ve glukojen ve protein sentezini, yağ dokuda lipit sentezi ve trigliserid alımını artırır. Karaciğer, insülinin etkilerine diğer dokulardan daha duyarlıdır.

İnsülin eksikliğinde, karaciğerde glukoz ve keton üretimi, glukoneogenez ve glukojenoliz artar, kas dokuda yağ asidi ve keton oksidasyonu artar, protein sentezi durur ve plasmadan glukoz alımı azalır. Aynı şekilde yağ dokusunun trigliserid ve glukoz alımı azalır, lipoliz ve yağ asidlerinin salınımı artar. Metabolik denge ve tüm bu katabolik olaylar, stres hormonları adı altında geçen epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve glukagonun artışı ile

daha da kötüleşir ve ilerleyici insülin eksikliği hiperglisemi, lipoliz ve ketogenez ile sonuçlanır (16).

2.2.5. Tip 1 diyabetin klinik belirtileri

Tip 1 diyabetin klasik klinik belirtileri çok su içme, çok idrara çıkma, çok yemek yeme ve ağırlık kaybıdır. Çok idrara çıkma, tuvalet eğitimi almış çocukta gece idrar kaçırmaları şeklinde görülebilir ve nedeni hipergliseminin, renal reabsorpsiyon için eşik değeri olan 180 mg/dL değerini aşması sonucu meydana gelen glukozüri ve ozmotik diürezdir (15). Ozmotik diürez ile kaybedilen su ve elektrolit sonucunda dehidratasyon gelişir ve polidipsiye neden olur. Yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı diğer klinik bulgular arasındadır. İdrar ile kaybedilen glukoz ve buna bağlı enerji kaybı sonucu oluşur. İştahın artması ve çok yemek yemeye rağmen insülinin anabolizan etkisinin yokluğu kilo alımını sağlayamaz. Başvuru anında derinin pyojenik enfeksiyonları, kandidal vajinit veya balanit görülebilir. Bu semptomların uzunluğu sıklıkla birkaç haftayı geçmez. Hastalar dehidratasyona bağlı konstipasyon, baş ağrısı, karın ağrısı ve kusma gibi özgün olmayan belirtiler ile başvururlar. Bu nedenle sıklıkla viral sendrom ya da gastroenterit tanısı alırlar (15,16,19).

Diyabetik ketoasidoz, hastalığın daha nadir görülen klinik başvuru şeklidir. Dünyada ortalama %25-40, (15,19,20) ülkemizde yapılan çalışmalarda %33 ila %43,1 oranında görülür (20). Poliüri, polidipsi gibi semptomların silik olabilmesi ve atlanabilmesi nedeniyle beş yaş altındaki çocuklarda ketoasidoz ile başvurma sıklığı daha fazladır (19).

Kliniğin daha da uzadığı olgularda Kussmaul solunumu, bronşiolit veya astım tanısı konulmasına ve durumu daha da kötüleştiren adrenerejik ajanlar ve steroid tedavisi başlanmasına neden olabilir (16).

Diyabetik koma hastalığın en ağır klinik presantasyonu olup, beyin ödemi ile hastanın kaybedilmesine neden olabilir (16).

2.2.6. Tip 1 diyabette tedavi

Tip 1 diyabetli bir çocukta tedavi amaçları iyi bir glisemik kontrol sağlamak, normal bir büyüme ve gelişme sağlamak, diyabetin akut komplikasyonlarından korunabilmek için çocuk ve ailesine iyi bir diyabet eğitimi vermek ve böylece problemlerle baş etmesini öğretmektir. Bu amaçlara iyi organize olmuş bir ekip ile ulaşılabilir. Her çocuğun sosyal hayatı göz önüne alınarak tedavi bireyselleştirilmelidir.

İyi glisemik kontrol, çocuğa özgün hazırlanan insülin tedavisi ile sağlanır. İnsülin 1920 yılında keşfedilmiş, ilk önceleri domuz ve sığır, sonra insandan elde edilen insülinler kullanıma girmiştir (21). Rekombinant DNA teknolojisi ile insülin analoglarında B zincirinin C-terminal bölgesinde aminoasid değişimleri yapılarak, subkutan uygulamadan sonra insülinin heksamerlere agrege olması önlenmiş, böylelikle insan insülinine kıyasla daha hızlı başlayan etki, daha kısa etki süresi ve daha zirve insülin düzeyleri elde edilmiştir. Bu özellikler, hızlı etkili analogların öğün sonrası tokluk şekerlerini daha iyi kontrol etmesi ve kısa süren etki nedeniyle hipoglisemi riskini azaltmış ve günlük kullanımda insan insülinine tercih edilmeye başlanmıştır. Günümüz tip 1 diyabet tedavisinde kullanılan insülinler tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri (21)

İnsülin tipi	Etki başlama süresi	Zirve etki zamanı	Toplam etki süresi
Kristalize insülin (kısa etkili reguler)	30 dakika	2,5-5 saat	5-8 saat
NPH insülin (orta etkili)	1-2 saat	4-14 saat	10 ila >24 saat
<i>Hızlı etkili analoglar</i>			
Lispro	<30 dakika	0,5-1,5 saat	< 6 saat
Aspart	<15 dakika	40-50 dakika	3-5 saat
Glulisin	<15 dakika	55 dakika	< 6 saat
<i>Uzun etkili analoglar</i>			
Glarjin	1-2 saat	Gerçek bir zirve etkisi yoktur	24 saat
Detemir	1-2 saat	Gerçek bir zirve etkisi yoktur	12-24 saat*

* doza bağlı değişir

Analog insülinlerin keşfinden önce, NPH bazlı ve günde iki kez uygulanan insülin tedavisi kullanılmaktaydı. Bu tedavi modalitesi, günlük fizyolojiyi iyi taklit edemediği için iyi glisemik kontrol sağlamakta güçlükler yaşanmaktaydı. Güncel yaklaşımda, bazal-bolus uygulama ilkesine dayanan çoklu doz insülin tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavi, öğün önceleri hızlı etkili analog insülin, genellikle yatmadan önce olmakla birlikte günün herhangi bir saatinde de verilebilen bazal doz insülinde oluşmaktadır. Bir başka tedavi seçeneği

subkutan sürekli insulin infuzyonu verilmesi esasına dayanan insulin infuzyon pompası kullanılmasıdır. Pompa ile çok düşük dozlarda hızlı etki eden insulin bazal olarak gün boyu değişen hızlarda verilmekte, öğünlerde alınan karbonhidrata göre bolus dozlar yapılmaktadır (21).

Tedavi sırasında çocuğun yaşına göre değişmekle birlikte, genel olarak, öğün öncesi kan şekerinin 80-120 mg/dL, öğünden sonraki 2.saat ise <180mg/dL olması hedeflenir. Günlük toplam insulin ihtiyacı yaşa göre değişmekte olup, genellikle ergenlik öncesinde 0,8 U/kg/gün, ergenlikte 1,2-1,8 Ü/kg/gün'e kadar çıkabilmektedir. Ergenliğin sona ermesi ile eski ihtiyaç düzeylerine geri dönülür (1,21).

İyi glisemik kontrol, insülin tedavisinin yanında uygun diyet uygulaması gerektirir. Geleneksel diyet uygulaması öğünlerde sabit karbonhidrat alma ve buna uygun sabit insulin yapma şeklinde olup, ideal uygulamanın daha esnek olması gerektiği, karbonhidrat sayımına göre insulin ayarlanması yönündedir. Günlük enerjinin %45-65'i karbonhidrat, %15-20'si protein, %20'si yağdan oluşması önerilmektedir (21).

Egzersiz kan şekerinin kullanımını artırır ve insulin ihtiyacını azaltır. Aktif bir yaşam tarzının sürdürülmesi, olguların fiziksel durumlarının iyi seviyede olmasının metabolik kontrolü kolaylaştırdığı bilinmektedir. Tip 1 diyabetli çocuklarda düzenli bir egzersiz programı yapılmalı, uzun ve zorlu egzersizlerin, geç hipoglisemi yapabileceği belirtilmelidir (21).

2.2.7. Tip 1 diyabetli hastanın uzun süreli izlemi

Tip 1 diyabette glisemik kontrolü sağlayabilmek için yemeklerden önce 3 kez ve yatmadan önce 1 kez olmak üzere günde en az 4 defa kan glukozu ölçümü önerilmektedir. Glukometreler, kapiller kandaki glukozu ölçebilen taşınabilir, pratik cihazlardır. Bir çok cihaz glukoz dehidrogenaz veya glukoz-oksidadaz enzim bazlı elektrokimyasal method ile ölçüm yapar. Ölçüm sonuçları oldukça hızlıdır ve küçük hacimlerde kan (0,1mL) gerektirir (16). Ölçüm hataları sıklıkla kullanıcı kaynaklı olur. Aşırı sıcak, yüksek irtifa veya düşük hemotokrit yanlış yüksek ölçüme neden olurken, asetaminofen, dopamin, mannitol gibi ilaçlar ölçümleri etkileyebilir (22-27) Çok düşük ve yüksek kan şekeri değerlerinde ölçüm doğruluğu azalabilir. Evde kan şekeri ölçümü yapmanın diyabet kontrolünü olumlu yönde etkilediği ve HbA1c değerlerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (28,29)

Günde 4-6 ölçüm yapılması dahi, 24 saat boyunca olan kan glukoz dalgalanmalarını değerlendirmede yetersiz kalır. Sürekli kan şekeri monitorizasyonu (CGMS), cilt altına

yerleştirilen bir algılayıcı ile sürekli kan şekeri ölçümü yapabilen bir cihaz olup, kan şekeri değişimini göstermede glukometrelere göre daha üstündür. Vücutta 3 ila 10 gün kalabilen bu cihazlar günde 2 ila 3 defa kapiller kan glukozu ölçümü yapılarak kalibre edilmelidir Yüksek maliyeti nedeniyle günlük hayatta glukometrelerin yerini alamamıştır. Gece hipoglisemileri olan, açıklanamayan kan şekeri değişkenliği olanlarda kısa süreli izlem amacıyla veya çalışma ve araştırma bazında kullanılmaktadır. Gelecekte daha yaygın kullanılması olasıdır (16,30,31). Çalışmalarda bu cihazların kullanımı ile ortalama kan glukozu değerlerinde düzelme olduğu ve hipoglisemide geçirilen sürenin kısaldığı bildirilmiştir (16,32).

HbA1c, glukozun hemoglobine geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile oluşur ve son 4-12 hafta içindeki glisemik kontrolü göstermesi açısından değerlidir. Son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son bir aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluşturur (33-36). HbA1c takibinin, metabolik kontrolü değerlendirmede ve komplikasyon riskini belirlemede en kullanışlı yöntem olduğu gösterilmiştir. HbA1c ile interferans yapabilecek anormal hemoglobinleri tespit edebildiği için yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) ile ölçüm yapılması altın standart ölçüm tekniğidir. Bir diğer ölçüm tekniği olan immünotürbidimetrik yöntem ile HPLC karşılaştırıldığında benzer performans gösterdikleri ve iyi korele oldukları gösterilmiştir (37,38). İdeal olarak, tip 1 diyabetli küçük çocuklarda yılda 4-6 defa, büyük çocuklarda ise 3-4 HbA1c ölçümü yapılmalıdır. Tüm yaş gruplarında hedef $<7,5$ olarak önerilmektedir (16,32).

Tip 1 diyabette otoimmün tiroidit görülme olasılığını yüksek olması nedeniyle, her kontrolde dikkatli guatr muayenesi yapılması, yıllık olarak tiroid stimulan hormon, serbest tiroksin ve tiroid otoantikörlerinin (anti-tiroglobulin ve antitiroidperoksidaz) taranması önerilmektedir (16,39).

Tip 1 diyabette sık görülen bir diğer otoimmün hastalık Çölyak hastalığıdır, prevalansı %1-7.3 arasında bildirilmiştir (21). Çölyak hastalığı için yıllık transglutaminaz taraması önerisi tartışmalı olup, uzama hızında duraklama veya malabsorbsiyon bulguları olanlarda bakılmasını önerenler de vardır (21,39).

Kötü glisemik kontrolü olan diyabetli hastalarda serum lipit değerlerinde yükselme olabilir. Diyabet kontrolünün de değerlendirilmesi amaçlı yılda bir kez serum lipit değerlerinin bakılması önerilmektedir. Total kolesterolün 160 mg/dL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) 100 mg/dL ve trigliseridin 120mg/dL altında olması hedeflenmektedir. Bu değerlerin üzerinde diyetdeki yağ oranının azaltılması, buna rağmen devam eden yüksekliklerde farmakolojik tedavi önerilmektedir (19,40).

2.2.8. Diyabetes Mellitus komplikasyonları

‘The Diabetes Care and Complications’ (DCCT) ve ‘Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) isimli iki büyük kapsamlı çalışma (6, 7), iyi glisemik kontrolün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmadaki önemini çok iyi göstermiştir. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, retinopati, nöropatiyi, makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalık gibi büyük damarları ilgilendiren komplikasyonları içermektedir (19). Eklem ve deri komplikasyonları, büyüme ve gelişmenin yavaşlaması veya duraklaması, ergenlik gelişiminin gecikmesi, bu sınıflamalarda yer almayan ancak çocuklardaki kötü kontrollü diyabette görülebilen diğer komplikasyonlar arasındadır (19, 39).

Bu komplikasyonların önlenmesi, erken saptanması ve tedavisi hastalığa bağlı gelişen morbidite ve mortaliteyi önlemenin tek yoludur (2, 19). Uluslararası Pedyatrik ve Adölesan Diyabet Cemiyeti (ISPAD) mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların taranmasına yönelik hazırlanan öneriler sunmuştur (Tablo 4)(41).

2.2.8.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Bu komplikasyonların gelişimindeki temel mekanizmalar kapiller bazal membranların kalınlaşması, membran geçirgenliğindeki değişiklikler ve küçük damarların tıkanmasıdır. Bu komplikasyonlara neden olan birden fazla patofizyolojik mekanizma mevcut olsa da, doku hasarından temel sorumlu olan reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasıdır. Diyabet süresi, yaş, aile öyküsü, dislipitemi ve hipertansiyon mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. (2,19). Protein glikozilasyonu, polyol yolu, protein kinaz aktivasyonu, heksozamin yolağı ve koagülasyon sistemi anormallikleri patogenezi açıklamada kullanılan mekanizmalardır.

Tablo 4. ISPAD 2009-Tip 1 diyabetlilerde vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri (41)

	Taramaya başlama zamanı	Tarama yöntemleri	Risk faktörleri	Tedavi yaklaşımları
Retinopati	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM'lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM'lide 	<ul style="list-style-type: none"> • Gözdibi görüntülemesi • Midriyatik oftalmoskopi (<i>duyarlılığı daha düşük</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi • Hipertansiyon • Dislipitemi • Obezite 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • Lazer tedavisi
Nefropati	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM'lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM'lide 	<ul style="list-style-type: none"> • İdrar albümin / kreatinin oranı • Sabah ilk idrarda albümin konsantrasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Dislipitemi • Sigara 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • ACE inhibitörü ya da Anjiyotensin II reseptör blokeri • Kan basıncı kontrolü
Nöropati	Netliğe kavuşmamıştır	Öykü ve fizik muayene	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi • Obezite 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol
Makrovasküler hastalık	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 yaş 	<ul style="list-style-type: none"> • Beş yılda bir lipit profili • Yılda bir kan basıncı 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Dislipitemi • Obezite • Sigara 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • Kan basıncı kontrolü • Statinler

Tip 1 diyabette en sık görülen mikrovasküler hastalık Retinopatidir. Sadece mikroanevrizmalar ve/veya pamuk atığı hemorajilerin olduğu 'background' retinopati ve yeni damar, glia ve fibröz doku oluşumunun görüldüğü 'proliferatif' retinopati olarak iki şekilde görülür. Florosan anjiyografi ile ayırım yapılabilir (2,19). Hiperlipitemi, artmış albumin atılımı ve renal hastalığın eşlik etmesi, hastalık süresi, tansiyon yüksekliği ve yüksek HbA1c ortalamaları retinopati gelişimini arttıran risk faktörleridir (19,42). ACE inhibitörleri retinopatinin ilerlemesini yavaşlattığı için retinopati tanısı alanlara 5-10 mg/gün dozunda başlanabilir (19). EDIC çalışmasının 10.yıl verilerinde, DCCT esnasında 10 yıl konvansiyonel tedavi alan ve daha kötü metabolik kontrolü olan olguların, EDIC kapsamında yoğun tedaviye alınıp daha iyi kontrol edilseler bile retinopati sıklığının diğer gruba oranla yüksek

devam ettiği gösterilmiş ve bu durum ‘metabolik hafıza’ terminolojisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (42).

Diyabetik Nöropati çocuk ve adölesanlarda nadir görülür. Fokal nöropati ve yaygın veya polinöropati olarak iki ana sınıfa ayrılır. Nöropati patogenezinde birden çok faktör rol almaktadır (43). Periferik sinirlerde mevcut olan aldoz redüktaz sistemi ile sorbitol oluşumunun artması ile nöronlarda yüksek hücre içi ozmotik basıncı oluşumu ve hücre ödemi tanımlanan mekanizmalar arasındadır. Sinir hücreleri arasında iletiyi sağlayan miyoinositolün azalması, Schwann hücresi bazal membranının kalınlaşması ve sinir hücrelerinin kanlanmasını sağlayan kapiller ve arteriyol damarlarının kalınlaşması diğer olası mekanizmalardır. Hiperlipitemi, sigara içiciliği, albüminüri, kötü metabolik kontrol ve artmış beden kitle indeksi nöropati oluşmasını kolaylaştıran risk faktörleridir (19,41,43). Çocukluk yaş grubunda nöropati prevalansı %7-57 arasında değişmekte olup, bu değişkenlik çalışmalardaki tanısal yöntemlerin farklılıklarına bağlanmıştır (43).

Fokal nöropatiler sıklıkla karpal tünel sendromu, üçüncü kafa çifti sinir felci gibi tuzak nöropati şeklinde görülür. “Diyabetik Nöropati” olarak isimlendirilen nöropati asıl olarak yaygın duyuşal-motor nöropati olup, en sık görülen nöropati tipidir. Küçük sinir liflerinin tutulumunu büyük lifler izler ve sıklıkla alt ekstremitelerde başlayan duyu ağrı, hiperaljeziyi duyu (ısı-dokunma) kaybı ardından motor kayıp izler (19, 41).

Otonomik nöropati, periferik polinöropatinin bir alt grubudur. En sık gastroparezi, kardiyovasküler refleks kaybı, hipoglisemiye duyarsızlık olarak görülür. Gastroparezi, yemeklerden sonra şişkinlik hissi, hazımsızlık, mide boşalma zamanında gecikme şeklinde bulgu verir. Metoklopromid ve eritromisin tedavisi önerilmektedir. Kardiyovasküler sistem etkilenmesinde dinlenme esnasında taşikardi, kateşolaminlere azalmış damarsal yanıt, ortostatik hipotansiyon görülür(19,41,43).

2.2.8.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonlar arasında kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar yer almaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için tek başına çok güçlü bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, dislipitemi, sigara içiciliği, renal işlev bozukluğu diyabetli insanlarda kardiyovasküler hastalık riskini diyabetten bağımsız arttıran diğer faktörlerdir. Makrovasküler hastalıkların temelinde yatan aterosklerozun çocukluk yaşlarında başladığı ve Tip 1 diyabetli hastalarda iyi glisemik

kontrol ile makrovasküler komplikasyonların azaldığı bilindiği için, çocuk ve adolesanlarda bu risk faktörlerine gösterilen önem artmaktadır (19,41)

Diyabetli çocuklarda dislipitemi yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Ailede hiperlipitemi veya 55 yaş altında kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa 2 yaşından büyük çocuklar taranmalı, bunlar yoksa 12 yaş üzerinde tarama başlanmalıdır. Diyabetli erişkinlerde Amerikan Diyabet Cemiyetini (ADA) önerisi LDL kolesterolün 100mg/dL, trigliseridin 150 mg/dL altında, HDL'nin 40mg/dL üzerinde tutulmasıdır (40). Çocuk ve adolesanlar için LDL sınırını 130 mg/dL olarak bildirmiştir (44). Bu değer üzerinde LDL kolesterolü varlığında doymuş yağ ve kolesterolden kısıtlı diyet uygulaması, yaşam tarzı değişiklikleri ve iyi glisemik kontrol önerilmeli, buna rağmen LDL kolesterol >160 mg/dL ise medikal tedavi, 130-159 mg/dL arasında ise eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığına göre medikal tedavi önerilmektedir. Tedavi hedefi LDL kolesterolu 100mg/dL altına indirebilmektir. Diyet ile başarısız olunursa, 10 yaş üzerindeki çocuklarda, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve kolesterolün barsak emilimini azaltan ezetimibe grubu ilaçlar kullanım izni almıştır (44).

Hipertansiyon, çocuklarda, en az üç ayrı gün yapılan ölçümde, sistolik veya diyastolik basıncın yaş, cinsiyet ve boya göre uyarlanan değerlere göre bakıldığında 95.persentilin üzerinde olması durumudur. Normal-yüksek tansiyon terimi 90-95.eğri arasındaki değerler için kullanılmaktadır. Uygun boy manşon kullanılarak tespit edilen hipertansiyon varlığında diyabet dışı hipertansiyon nedenleri araştırılmalı, varsa bunlara yönelik tedavi başlanmalıdır. Diyabete bağlı normal-yüksek tansiyon varlığında diyetle tuz kısıtlaması, glisemik kontrolün daha sıkı tutulması ve egzersiz önerilerinde bulunulmalıdır. Hipertansiyon varlığında ACE inhibitörlerinin kullanımı güvenli ve etkin olarak bulunmuştur (2,19,41).

2.2.8.3. Diyabetes Mellitusun diğer komplikasyonları

Eklem problemleri

Kısıtlı eklem hareketi, klinik olarak en erken saptanan uzun dönem komplikasyonlardan biridir. Sıklıkla bilateral, ağrısız ancak aşık derecede, parmak ve daha büyük eklemlerde görülür. Hastaların avuçiçleri birbirine bakacak şekilde interfalangeal eklemlerini birbirine değdirmesi istenerek muayene edilebilir. Yaşlı insanlarda yaşa bağlı gelişen diğer eklem rahatsızlıkları nedeniyle tam doğru tespiti zordur. Çok nadir durumlar dışında 10 yaş üzerinde görülür. Patofizyolojik mekanizması protein glikozilasyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Eklem etrafındaki ve derideki kollajenin enzimatik olmayan glikozilasyonu ve artmış AGE üretimi sonucu kollajenin çapraz bağlarında artış olur ve

dokunun mekanik özellikleri değişir, elastisitesi azalır, mekanik sertliği artar, bunlar da eklem hareketliliğini azaltır. İyi glisemik kontrol ile görülme sıklığı azalmaktadır (19,39)

Deri problemleri

Necrobiosis lipoidica diabetorum, nadir görülen, pretibial bölgede yuvarlak, ortasında atrofi bulunan bir ülserasyondur. Enfekte olmadığı sürece ağrısızdır. Sigara içiciliği, proteinüri ve retinopati ile birlikteliği bildirilmiştir (19,39).

Lipoatrofi, hayvansal kaynaklı insulinler neden ile geliştiğine inanılan ancak analog insulin kullananlarda da bildirilmiş, immun kaynaklı geliştiği düşünülen deri lezyonlarıdır. Saptandığı zaman, o bölgelere insulin yapamaktan kaçınmak ve enjeksiyon bölgelerini değiştirmek gereklidir. İyileşmesi yıllar içinde olur (19)

Lipohipertrofi, aynı bölgeye insulin enjeksiyonu yapma sonucu gelişir. Kozmetik bir sorun olmanın yanında, insulin absorpsiyonunu da azaltır. Bu bölgelere enjeksiyon yapılmaması ile sıklıkla 6-8 haftada geriler (19).

Büyüme ve gelişme bozuklukları

Diyabet takibindeki yenilikler ve hasta kontrollerinin daha iyi olması nedeniyle diyabete bağlı büyüme ve gelişme sorunları artık daha nadir görülmektedir. İnsülin, büyüme üzerine kendi anabolik etkisi ve büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aksı üzerinden etki etmektedir. Karaciğere ulaşan insülin eksikliği durumunda, büyüme faktörü bağlayıcı proteini (GHBP) ve IGF-1 sentezinde azalma, ve büyüme hormonu direnci meydana gelmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3'ün de azalmış sentezi ve artmış proteolizisi sonucu IGF-1'in serum yarı ömrünün azalması büyüme bozukluğuna katkı da bulunan bir diğer faktördür. Tüm bunlar yeterli insulin düzeylerinin sağlanması ile geri dönebilen mekanizmalardır.(19,39).

İnsulin tedavisi gören çocuklarda büyüme gelişme geriliği, hepatomegali ve karın distansiyonu 'Mauriac' sendromu olarak bilinir. İki klinik formu vardır. Cushingoid obezitenin eşlik ettiği, fazla ve eksik insulinizasyonun göstergesi olan hiperglisemi ve hipoglisemik ataklarla giden formda fazla insulin düzeylerinin olduğu dönemler ikincil hiperadrenalizm ve obeziteye neden olur. Daha sıklıkla görülen Mauriac formu ise obezitenin olmadığı, yetersiz insulin düzeylerinden kaynaklanan klasik formudur (19).

Tip 1 diyabete eşlik eden çölyak hastalığı ve otoimmün hipotroidinin de büyüme gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır.

2.3. Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres

Hiperglisemik hasarın hedefindeki hücreler vasküler endotelial hücrelerdir ancak hipergliseminin hangi mekanizmalar ile endotel hasarı yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olan endotel hasarlanmasında oksidatif stresin anahtar rol oynadığı tahmin edilmektedir (3,4,5).

2.3.1 Hipergliseminin endotel hasarı oluşturma mekanizmaları

Hipergliseminin dört farklı mekanizmayı tetikleyerek endotel hasar yaptığı bilinmektedir. Bu mekanizmaların, mitokondrial reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) sentezinin artması ile tetiklendiği öne sürülmektedir.

Protein glikozilasyonu

Glukoz, proteinlerin amino gruplarına tutunarak enzimatik olmayan yollarla, erken glikozilasyon ürünlerini (amadori ve fruktosamin) oluşturur (45). HbA1c ve fruktosamin en iyi bilinen ürünlerdir. Bu amadori ürünlerinin çeşitli kompleks düzenlemeleri ve oksidatif reaksiyonlar sonucu ileri glikozilasyon ürünleri (AGEs) olarak adlandırılan son ürünler oluşur. Bunlar, uzun yaşamlı, geri dönüşümsüz moleküller olup, bazal membranlarda, doku ve organlarda ilerleyici şekilde birikirler ve transendotelial monosit göçünü, trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımını arttırırlar. Aynı zamanda bağlandıkları proteinlerin işlevini değiştirirler. Böbrek dokusunda ekstrasellüler matrikste birikerek, heparan sulfatın bağlanmasını bozarlar ve anyonik yapıların kaybı nedeniyle endotelial geçirgenlikte artış ve protein kaybına neden olurlar (19,46,47). AGE ürünleri nitrik oksit (NO) ile hızla etkileşime girerek NO'ı baskılayabilir ve NO'nun düz kas gevşetici özelliğini önleyebilmektedirler (48).

Polyol yolu

Glukozun polyol yolu ile metabolize olması, hücre içi glukoz arttığı zaman devreye giren bir mekanizmadır. Glukoz, NADPH'ı kofaktör olarak kullanan aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza dönüşür. Bunların son ürünü olan fruktoz-3 fosfat ve 3-deoksiglukozon, AGE oluşumuna katkıda bulunur. Sorbitol hidroksilenmiş bir alkol türevi olup oldukça hidrofildir ve bu nedenle hücre membranında dağılmaz, hücre içinde birikerek osmotik bir yük oluşturur. Retinal ganglion hücreleri, glial ve endotelial hücreler aldoz redüktaz aktivitesine sahiptir. Hücre içinde biriken sorbitolun, artmış AGE üretimine ve artmış hücre içi basınç ve kaçaklara, prostaglandin salınımının artışına ve vazokonstriksiyona yol açarak endotelial zarar oluşturduğu öne sürülmektedir. Polyol yolunda oluşan bir diğer mekanizma, NADPH'nin kullanılmasına bağlı azalan NADPH/NAD oranıdır. NADPH, azalmış glutatyonu (GSH) yerine koymada kofaktör olarak

görev alır. GSH önemli bir ROS bağlayıcısıdır. Hücre içi GSH'nın azalması, nitrik oksit (NO) azalmasına neden olur (3,5,49).

Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu

Protein kinaz C, hormon ve sitokinlerin hücre içi sinyal iletiminde görev alan serin-theroinin kinaz ailesinin bir üyesidir. Diaçilgliserol (DAG), PKC'nin fizyolojik aktivatörü olup, glukozdan triose fosfat yolu ile oluşur. Hiperglisemi durumlarında DAG oluşumu artar ve PKC aktivasyonu artar. Hücre içi artmış PKC aktivasyonu, tümör büyüme faktörü β (TGF- β), endotelial büyüme faktörü, endotelin-1 üretiminin artmasına, NO üretiminin ise azalmasına neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda görülen kapiller bazal membranın kalınlaşması, hücre geçirgenliğin ve koagülasyon artışı ve neovaskularizasyonun mikrovasküler komplikasyonlara yol açan bir diğer mekanizma olarak bildirilmiştir (3,5).

Artmış Hekzosamin yolağı

Normal glukoz konsantrasyonunda glukozun %1-3'ü hekzosamin yolağına girer. Hiperglisemi varlığında bu yolağı giren glukoz miktarı da artar. Bu yolda glukoz, fruktoz-6-fosfata, o da glukozamin-6-fosfata çevrilir. Yolağın son ürünü *O-linked* asetilglukozamindir (O-GlcNAC). Artmış O-GlcNAC, TGF- α ve TGF- β ve plasminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1'in artmış sentezi ile sonuçlanır (3,5).

2.3.2 Oksidatif stres ile endotel hasarı ilişkisi

Glukoz endotel hücrelerine insulinden bağımsız olarak GLUT-1 ile girer. Bu nedenle hiperglisemi varlığında hücre içi glukoz konsantrasyonu da artar. Nöron hücreleri, retina, lens, glomerul hücreleri hücre içi hipergliseminin olduğu hücre tipleridir. Hücre içi artmış glukoz varlığında, endotel hasarından sorumlu olduğu öne sürülen polyol yolu, hekzosamin yolağı gibi yollar için substrat görevi gören glikolitik ara ürünlerin konsantrasyonu artarak, bu yolların aktivasyonuna neden olur. Tüm bu yolların aktivasyondan mitokondrial superoksid oluşumunun artması olarak tek bir mekanizma sorumlu tutulmuştur (49).

Superoksid, hücre içinde mitokondride oluşturulur ve serbest oksijen radikal öncüsüdür. Oluştuktan sonra daha reaktif ürünlere dönüştürülerek birden fazla mekanizma ile hücre hasarı yapar. Normalde mitokondride elektron transfer zinciri aracılığı ile ATP yapılır. Hücre içi artmış glukoz varlığında, glikolizis ile piruvat oluşumu artar ve piruvat, trikarboksilik asid (TCA) döngüsü ile okside olur. Artmış TCA döngüsü sonucu elektron transport zincirindeki elektron donörleri (NADH ve FADH₂) artar ve sonuçta mitokondri membranında kritik bir voltaj oluşur ve elektron transferi bloke olur. Elektronlar, mitokondrial membrana geri döner ve koenzim Q yardımı ile molekuler oksijene bağlanarak

superoksid molekülünü oluştururlar. Superoksid molekülü, bir serbest radikal olup, atomik yapısında bağlanmamış serbest bir elektron içerir, dolayısıyla oldukça reaktiftir. Lipit ve proteinlerin çarpaz bağlarını bozarak ve parçalayarak yapılarını bozar (49,50).

Superoksid anyonunun aşırı üretimi beraberinde bir çok mekanizmayı tetikler. Bunların başında nitrik oksid (NO) sentezi yer alır. NO, L-argininden NO sentetaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. Superoksid anyonu NO sentezini azaltırken, hiperglisemi iNOS aktivitesini arttırarak NO sentezini arttırır ve sonuçta NO düzeyi yükselir. Artmış NO düzeyleri varlığında superoksid anyonu NO ile birleşerek oldukça güçlü oksidan etkisi olan ve toksik bir madde olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit oluşumu çeşitli enzimatik mekanizmalar üzerinden superoksid oluşumunu daha da arttırır. Peroksinitrit, proteinlerin sulfhidril gruplarını okside ederek, lipit peroksidasyonu yaparak ve tirozin gibi aminoasitlere nitrat ekleyerek (nitrotirozin oluşumu) sinyal iletimini bozan sitotoksik bir maddedir. Aynı zamanda DNA kırılmalarına neden olur (49,50).

Hücre içi hiperglisemin geliştiği hücrelerde, anahtar glikolitik enzim olan GADPH'nin aktivitesi azalır. Bu inhibisyondan artmış superoksid anyon oluşumu sorumludur. Hücre içi artmış superoksid anyonu, GADPH enzimin ADP-riboz polimerleri ile modifiye ederek inhibe eder. GADPH aktivitesi azalınca, daha önce anlatılan polyol yolu, glikozilasyon ile AGE oluşumu, PKC yolu ve heksozamin yolunda substrat olarak kullanılan ön maddelerin oluşumu da artar. Gliseraldehit 3-fosfat bunlara bir örnek olup, enzimatik olmayan glikozilasyon ile AGE oluşumuna ayrıca PKC yolağında substrat olan DAG'e dönüşerek PKC yolağının aktivitesinin artmasına neden olur. Fruktoz 6-fosfat da GADPH enzim aktivitesinin azalması sonucu artan öncül ürünlerden biri olup, heksozamin yolağının artmış aktivitesinden sorumludur (49,50).

2.3.3 Glisemik hafıza

DCCT çalışması sona erdiğinde iyi glisemik kontrolü olan olguların mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının, standart tedavi alan gruba göre daha az olduğu saptanmıştır. Standart tedavi grubunda olup DCCT ardından EDIC çalışmasına alınan ve EDIC çalışmasında yoğun tedavi programına alınan olgularda, glisemik kontrol düzelse de komplikasyon görülme sıklığının baştan beri yoğun tedavi alan gruba göre yüksek devam etmesi 'glisemik hafıza' fenomeni olarak adlandırılmıştır. Bu durumdan, hiperglisemiye bağlı artmış mitokondrial superoksid oluşumunun epigenetik değişiklere neden olmasının sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (8). Mitokondrial superoksid oluşumunu arttıracak düzeyde ancak geçici olarak hiperglisemiye maruz bırakılan insan ve sıçan aort endotelinde , NF-κβ

p65 subuniti promoter bölgesinde uzun süren epigenetik değişiklikler bildirilmiş ve bu değişikliklerin p65 gen ekspresyonunda ve buna bağlı inflamatuvar gen ekspresyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli hiperglisemi epizodlarına rağmen, normoglisemi sağlandıktan sonra bile bu epigenetik değişikliklerin devam etmesi, geçici hiperglisemik atakların, HbA1c'den bağımsız olarak diyabetik komplikasyonları arttırdığını desteklemektedir (5,49).

2.3.4 İsoprostanlar: lipit peroksidasyonunun yeni göstergeleri

2.3.4.1 İsoprostan sentezi

Prostaglandinler (PG) araşidonik asitten prostoglandin sentetaz (PGH2) enzimi ile sentezlenirler. İsoprostan olarak adlandırılan bileşikler ilk keşfedildikleri 1990'lı yıllarda PGF-2 benzeri maddeler olarak tanımlanmış daha sonra isoprostan ismini almışlardır (12,13). İsoprostanlar, klasik prostaglandinlerden farklı olarak, araşidonik asid gövdesinden, yağ asidlerinin esterifikasyonu ile fosfolipit membranların içinde oluşur. Bu reaksiyon araşidonik asidin enzimatik olmayan peroksidasyona uğraması işlemidir. İsoprostanların oluşumunda iki ayrı peroksidasyon mekanizması görev alabilir; endoperoksid mekanizması veya dioxetane/endoperoksid mekanizması. Bu iki mekanizma arasındaki fark PGF halkasına katılan oksijen molekülünün sıralamasıdır. İsoprostanlar oluşuktan sonra fosfolipaz aracılı mekanizmalarla fosfolipit membranlardan salınarak kana karışırlar ve çok hızlı bir şekilde metabolize edilerek dakikalar içinde idrar ile atılırlar. İdrardaki konsantrasyonları plazmadan yüksek olduğu için, sık aralıklarla kan almayı gerektiren durumlar olmadıkça idrar düzeylerinin bakılması yeterlidir (12,51). Plazmada serbest ya da fosfolipit esterleri halinde dolaşırlar. Bunlar içerisinde 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ diğer isoprostanlara göre kimyasal olarak daha stabildir, idrar ve plasmada oksidatif stresin göstergesi olarak ölçülebilen güvenilir bir göstergedir (12,13,52). İsoprostanların membran yapıların içinden dolaşıma katılmasını ve dolaşımdaki formunu düzenleyen faktörler henüz net bilinmemektedir. Lipit peroksidasyonunun arttığı sigara içiciliği, hiperkolesterolemi, ileri yaş, endotoksemi, yüksek miktarda alkol alımı gibi durumlarda 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımının artmış olduğu gösterilmiştir (35,53).

Hipergliseminin PKC aktivasyonu ve fosfolipaz aktivasyonu yaparak isoprostanların membranlardan dolaşıma katılmasının aktive ettiği varsayılmaktadır. Araşidonik asidin vücuda yaygın dağılımı göz önüne alınırsa, prostan sentezi hemen hemen her tür hücre tipinde gerçekleşmektedir. Aktive edilmiş monositler LDL ile inkube edilince 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ oluşumunun LDL oksidasyonu ile uyumlu bir şekilde arttığı gösterilmiştir. 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ artışı

thiobarbitürik asid reaktif substance (TBARS) ve hidroksiperoksid düzeylerinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu artış serbest oksijen radikali bağlayıcısı olan SOD ve butilhidroksitoluen (BHT) ile engellenmiş, ancak siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ile engellenememiştir. Bu in vitro çalışmalarla uyumlu olarak, insan aterosklerotik dokularından alınan vasküler düz kas, monosit ve makrofaj hücrelerinde de 8-iso-PGF_{2α} tespit edilmiştir (12). Prostanların siklooksijenaz enzim aktivitesinden bağımsız sentezlendiği bilirse de, çok az bir kısım 8-iso-PGF_{2α} diğer PGF₂'lerden farklı olarak, trombositlerin kollagen, trombin veya araşidonat gibi maddelerle uyarılması sonucu trombosit PGH sentaz-1 enziminin siklooksijenaz aktivitesi sonucu sentezlenebilir ancak bu göz ardı edilebilecek miktardadır. Bu nedenle plasma ve idrardaki iso-prostan düzeyleri lipit peroksidasyonunun enzimatik olmayan sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilir (12,52).

2.3.4.2 İsoprostanların biyolojik etkileri

İsoprostanlar in vitro şartlarda prostaglandin membran reseptörleri vasıtasıyla biyolojik etki oluştururlar. Lipit membranlarda serbest radikallerce katalizlenen oluşumları hücrel membranların bütünlüğü ve akışkanlığında değişikliklere neden olabilir. Bunlara ek olarak 8-iso-PGF_{2α} oldukça güçlü bir vazokonstrüktördür, tromboksan A₂ (TXA₂) reseptörü ile etkileşerek damar düz kaslarında DNA sentezini artırır (53).

8-iso-PGF_{2α} konsantrasyonunun artması doza bağlı olarak trombosit şekillerinde değişiklik, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum ve inositol fosfat salınımına neden olur. Bununla birlikte, ortamda kollajen, ADP, araşidonik asid, PGH₂/TXA₂ analogu varlığında trombosit agregasyonuna neden olur. Agregasyon yapıcı etkisi PGH₂/TXA₂ reseptör antagonisti kullanımı ile inhibe olur. 8-iso-PGF_{2α}'nın vasküler düz kas tonusu ve trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisinin TXA₂ reseptörü aktivasyonu üzerinden yaptığı gösterilmiştir (53-56)

Diyabet, trombosit aktivasyonunun artmış olduğu ve bunun göstergesi olan tromboksan metabolitlerinin atılımının yüksek bulunduğu bir hastalıktır. İsoprostanların lokal konsantrasyonlarının prostanoid reseptörlerine ligand olarak bağlanabilmek için yeterli düzeye ulaşmış ulaşmadıkları tam olarak bilinmemektedir. Ancak diabetes mellitus gibi trombosit aktivasyonu ve serbest radikal oluşumunun artmış olduğu durumlarda, eşikaltı 8-iso-PGF_{2α} değerlerinde de trombosit agregasyonunun aktive olabileceği varsayılmaktadır. Diyabetli hastalarda üriner 8-iso-PGF_{2α} atılımı, 11-dehidro-TXB₂ (TXA₂'nin ana metaboliti) atılımı ile korele bulunmuştur (53). Bu hastalara iki hafta süreyle aspirin veya ibuprofen gibi COX inhibitörü verildiğinde, üriner 8-iso-PGF_{2α} atılımının değişmediği ancak 11-dehidro-

TXB2 atılımının baskılandığı gösterilmiştir. Aynı hastalara vitamin E tedavisi verildiğinde üriner 8-iso-PGF_{2α} ve 11-dehidro-TXB2 atılımının birbirine korele azaldığı bildirilmiştir. Tüm bu veriler, 8-iso-PGF_{2α} sentezinin COX dışı bir yolla oluştuğu ve diyabete bağlı oksidatif stresin trombosit aktivasyonunun sonucu değil nedeni olduğunu desteklemektedir (44,53).

2.3.4.3 Diabetes Mellitus ve 8-iso-PGF_{2α}

Diabetik hastalarda lipit peroksidasyonu ve 8-iso-PGF_{2α} sentezinin yaşları aynı sağlıklı kontrollere göre iki kat arttığı gösterilmiştir. Bunun tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde de olması bu artışın hiperglisemi nedeni olduğunu destekler. Altmışikisi insuline bağlı olmayan, 23'ü tip1 (insuline bağımlı) diyabetli hastadan oluşan çalışmada, 8-iso-PGF_{2α} atılımını etkileyen diğer faktörler de bakılmış, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve makrovasküler hastalık varlığının 8-iso-PGF_{2α} atılımını etkilemediği gösterilmiştir (53). Aynı çalışmada metabolik kontroldeki düzelmenin ve vitamin E desteğinin 8-iso-PGF_{2α} atılımını azalttığı bildirilmiştir (53).

İnsuline bağlı olmayan diyabetli hastalarda yapılan bir başka çalışmada serum 8-epi-PGF_{2α} düzeyleri, sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik grupta serum 8-epi-PGF_{2α} düzeyleri ile açlık kan şekeri, HbA1c, serum trigliserid ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (57).

Yeni tanı almış tip 1 diyabetli çocuklarda yapılan bir çalışmada, yeni tanı alan hastaların idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan ve eski tanı tip 1 diyabetli olanlardan yüksek bulunmuştur. Tüm tip 1 diyabetli grubun idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Yeni tanı hastalarda idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyini etkileyen faktörler için multipl regresyon analizi yapıldığında, hastalık süresi ve plasma IL-6 düzeyleri ile ilişki saptanmış, beden kitle indeksi, HbA1c ve yaş faktörlerinin 8-iso-PGF_{2α} düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (58).

Semptomatik hiperglisemi ile başvurup, ketoasidoz tablosunda olmayan, yeni tanı alan tip 1 diyabetlilerde insulün tedavisi öncesi bakılan üriner 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri, tedavi sonrası 4. ayda bakılan üriner 8-iso-PGF_{2α} düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak her iki dönemdeki üriner 8-iso-PGF_{2α} değerleri yaş-cinsiyet ve beden kitle indeksi benzer sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Çalışma grubunda üriner 8-iso-PGF_{2α} değerleri ile HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır (59).

2.4. Kan şekeri değişkenliği

2.4.1 Kan şekeri değişkenliğinin önemi

HbA1c son 2-3 ayın kan şekeri ortalamasını en iyi yansıtan ve diyabette komplikasyon riskini değerlendirmede kullanılan standart klinik test yöntemidir. Ancak aynı ortalama kan şekere sahip bireylerin HbA1c değerlerinin farklı olması, glikozilasyonda olasılıkla herediter geçişli bireysel farklılıklar olduğunu düşündürmektedir (60,61). HbA1c'nin kan şekeri değişkenliğini yansıtmadığı ve değişkenlikten etkilenmediği öne sürülmektedir (62,63). DCCT verilerine göre aynı HbA1c'ye sahip bireylerden konvansiyonel tedavi alan grupta retinopati sıklığının yoğun tedavi alanlara göre yüksek bulunması diyabete bağlı komplikasyon gelişiminde HbA1c dışı nedenlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (8). Tip 2 diyabetli hastalarda öğün sonrası kan şekeri (postprandial) yüksekliklerinin makrovasküler komplikasyon riskini arttırdığının gösterilmesi glisemik dalgalanmaların komplikasyon gelişmesine katkıda bulunabileceğini destekler niteliktedir (60). Sürekli olarak sabit değerlerde hiperglisemi maruziyeti ile aralıklı olarak hiperglisemi maruziyetinin apopitozis üzerine etkileri araştırılmıştır. Umbilikal ven endotel hücreleri 14 gün süreyle normal, sürekli hiperglisemik ve normoglisemik-hiperglisemik olarak değişen hücre kültürü ortamlarında bekletilmiş, değişken glisemik ortamda apopitozis en yüksek oranda saptanmıştır (9,64). DCCT'nin retinopati verilerine göre aynı HbA1c'ye sahip bireylerden konvansiyonel tedavi alan grupta retinopati sıklığı yoğun tedavi alanlara göre yüksek bulunmuş, bu fark konvansiyonel grupta kan şekeri değişkenliğinin daha fazla olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Tüm bu veriler kan şekeri değişkenliğinin mikrovasküler komplikasyonlara katkıda bulunduğunu destekler yöndedir.

2.4.2 Kan şekeri değişkenliğinin tanımlanması ve hesaplanması

Kan şekeri değişkenliğinin hesaplanması ve tanımlanması tartışmalıdır. Sürekli kan şekeri monitorizasyonu yaparak veya hastaların günlük olarak glukometrelerinden ölçtükleri şeker değerlerini kullanarak çeşitli indeksler hesaplanabilmektedir (10,11,60,65,66-68). Bunların birbirlerine üstün ve zayıf yönleri olup, altın standart olarak önerilen bir indeks yoktur. Kan şekerinin standart sapması (KŞSD), KŞSD'nin ortalama kan şekere bölünmesi ile hesaplanan varyasyon katsayısı (VK), ciddi hipoglisemi sıklığı ve riskini gösteren düşük kan şekeri indeksi (DKŞİ), ciddi hiperglisemi sıklığı ve riskini gösteren yüksek kan şekeri indeksi (YKŞİ), ortalama günlük risk aralığı (OGRA) hastaların glukometreleri ile günlük yaptığı ölçümlerden hesaplanabilen parametrelerdir (11,60,65). KŞSD ve VK basit ve kan şekeri değişkenliği iyi yansıtabilen değerlendirilmelerdir (10,60). Evde glukometre ile günde en az dört ölçüm yaparak hesaplanan KŞSD'nin diğer kan şekeri değişkenlik indeksleri ile korelasyonu bakılmış, KŞSD'nin diğer indekslerle korele bulunmuş ve bu nedenle

değişkenliği göstermede kullanılabilecek basit ve pratik bir indeks olarak kabul edilmiştir (10). OGRA hipoglisemi ve hiperglisemiye eşit derecede duyarlı olduğu öne sürülen bir başka değişkenlik göstergesidir (65).

DKŞİ ve YKŞİ, hipoglisemi veya hipergliseminin sıklık ve ciddiyetini gösteren ve gelecek 6 ay içinde ciddi hipoglisemi veya hiperglisemiye öngörübilen, negatif olmayan rakamlardır. Her iki indekste, kan şekeri dağılımını simetrize etmek ilkesine dayanarak, olguların her bir ölçtüğü kan şekerelelerinin transformasyonu ile hesaplanır. Bu transformasyon; Transforme KŞ: $1.509 \{[\log (KŞ)^{1.084} - 5.381]\}$ olarak yapılır. Bu şekilde elde edilen transforme $KŞ < 0$ ise, risk $(KŞ) = 10 \times (\text{transforme } KŞ)^2$, transforme $KŞ > 0$ ise, risk $(KŞ) = 0$ kabul edilir. Sonuç olarak DKŞİ (LBGI) ve YKŞİ (HBGI), tüm ölçümlerin risk (KŞ) değerine çevrilmesinin ardından, aşağıdaki formül ile hesaplanır (69,70,71).

$$LEGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_i(x_i) \quad HGBI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh_i(x_i)$$

[n: toplam ölçüm sayısı, x: kan şekeri, i: kaçınıcı ölçüm olduğu, rh veya rl: risk (KŞ)]

DKŞİ $< 2,5$ ise ciddi hipoglisemi riski düşük, $2,5-5$ arası orta risk, > 5 yüksek risk kabul edilir. YKŞİ $< 4,5$ ise ciddi hiperglisemi riski düşük, $4,5-9$ arası orta, > 9 ise yüksek riskli kabul edilir (69,70).

MAGE (mean amplitude of glucose excursions), CONGA (continuous overlapping net glycemic action) MODD (mean of daily difference) ve BG rate (blood glucose rate) sürekli kan şekeri monitorizasyonu yaparak hesaplanan değerlerdir (11,60,66). MAGE gün içinde, kan şekeri dalgalanmasının ortalama kan şekereinden en az 1 SD fazla olduğu zamanlardaki en düşük ve en yüksek değer arası farkı gösterir, MODD ise iki gün arasında aynı saatlerdeki kan şekeri farkını hesaplar. CONGA ise belirli saat dilimleri arasındaki en yüksek ve düşük değerlerin farkını hesaplayarak hızlı değişimleri gösterir (11).

2.4.3 Kan şekeri değişkenliği ve oksidatif stres ilişkisi

In-vivo ortamda umbilikal ven endotel hücrelerin 14 gün süreyle normoglisemik, sürekli stabil hiperglisemik ve glisemik değişken ortamda bekletilmiştir. Sonuçta PKC aktivasyonu, nitrotirosin oluşumu ve NADPH-oksidadaz aktivasyonu gibi oksidatif stres ve apoptozis göstergelerinin normoglisemik ortama göre arttığı gösterilmiştir ancak glisemik değişken ortamdaki artışlar sürekli stabil hiperglisemik ortamdakinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (9,64). Benzer çalışmalar diyabetli insanlarda da yapılmıştır. Sürekli kan şekeri monitorizasyonu yapılan tip 2 diyabetli hastalarda MAGE ile kan şekeri değişkenliği

hesaplanmış, oksidatif stres göstergesi olarak 24 saatlik idrarda 8-iso-PGF_{2α} atılımı bakılmış ve MAGE arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (72). Tip1 diyabetli hastalarda yapılan bir benzeri çalışmada, hastalara sürekli kan şekeri monitorizasyonu yapılarak CONGA, MAGE, MODD, KSSD ve VK hesaplanmış, tüm bu veriler ile 24 saatlik idrar Pg 8-iso-PGF_{2α} atılımı arasında ilişki saptamamışlardır (11).

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma düzeni, hasta grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen hastalardan en az 1 yıldır tip 1 diyabetli olan, balayı dönemi sona ermiş, bazal-bolus

insülin tedavisi kullanan, başka sistemik hastalığı bulunmayan ve insülin dışı ilaç kullanmayan, normotansif ve 24 saatlik idrar toplayabilecek 39 olgu çalışmaya alındı. Sekiz olgu çalışma sürecinde kontrollerini aksattığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından incelendi ve onaylandı (sayı:2010/07-04, tarih:07.07.2010). Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Ek-1).

Tip 1 diyabetli hastalar rutin diyabet kontrollerine geldikçe ailelerine çalışma hakkında bilgi verilip, katılım için yazılı onamları alındı. Hastaların enfeksiyon veya inflamatuvar bir durum gibi etmenlerin olmadığı ve insülin dışı ilaç almadıkları sorgulandıktan sonra çalışmanın tanımlayıcı bilgilerinden (adı-soyadı, yaş, diyabet süresi (yıl), vücut boyu (cm) ve ağırlığı (kg) ve bunların standart sapma skoru (SDS), kullanmakta olduğu insülin tipi ve dozları, sigara içicilik durumu) oluşan olgu rapor formları dolduruldu (Ek-2). Hasta dosyalarından geriye yönelik ek hastalık öyküleri incelendi. Fizik muayeneleri yapıldı, serum üre ve kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, HbA1c testleri için kan örnekleri alındı ve rutin idrar bakışı istendi. Aynı gün içinde 24 saatlik idrar toplanmaya başlandı ve ertesi gün idrarda mikroalbumin gönderildi.

3.1.1 Kan şekeri indekslerinin hesaplanması

Hastalara çalışma süresince kullanmak üzere, ölçümlerin standart teknikle değerlendirilmesi amaçlı Accu-Check Go (Roche-Diagnostik) marka glukometre verildi. Glukometrelerin saat ve tarih ayarları yapıldı. Evde en az dört kere kapiller kan şekeri ölçmeleri önemle bildirildi. Accu-Check Go (Roche-Diagnostik) fotometrik yöntem ile glukoz dehidrogenaz enzim aktivitesi aracılı ölçüm yapan ve 1,5 µL taze kapiller kan ile çalışan ve 5 saniyede sonuç veren kapiller kan şekeri ölçüm cihazıdır. Hafızasında 300 ölçüm saklayabilir ve 11-599 mg/dL arasındaki kan şekeri değerlerini ölçebilir (73) Amerikan diyabet cemiyetinin (ADA) bir glukometrenin doğru ölçüm yapması için gerekli standartları bildirmiştir (74). Glukoz dehidrogenaz enzim aktivitesi aracılı ölçüm tekniğinin glukoz oksidaz aracılı tekniğe olan üstünlüğünün bilinmesi ve ADA kriterlerine uyan kalite aralığında ölçüm yaptığı bilindiği için çalışmamızda Accu-Check Go (Roche-Diagnostik) marka glukometre kullanılmıştır (75,76).

Hastalar, çalışma süresi olan altı ay boyunca her ay kontrole çağrıldı, glukometrelerinin tarih ve saat ayarları kontrol edildikten sonra yaptıkları ölçümler glukometrelerinden uygun aracı cihaz (Smart-Pix, Roche-Diagnostik) kullanılarak kızılötesi bağlantı ile bilgisayara aktarıldı. Smart-Pix ile uyumlu çalışan bilgisayar programı, her ay

aktarılan kan şekeri verilerinden aylık ortalama kan şekeri (OKŞ), kan şekeri standart sapması (KŞSD), düşük kan şekeri indeksi (DKŞİ), yüksek kan şekeri indeksi (YKŞİ) ve günlük ölçüm sayısının ortalamasını (n) hesapladı. Her hasta için aylık olarak hesaplanan bu indeksler bilgisayara kaydedildi.

Standart sapma (SD), veri dağılımının yayılımının özetlenmesi için kullanılan bir ölçüdür. Değerlerin aritmetik ortalamadan farklarının karelerinin toplamının veri sayısına bölümünün kare köküdür. Dolayısıyla, bir değer SD'nin hesaplanabilmesi için önce tüm verilerin ortalaması hesaplanmalı, ardından her verinin ortalamadan farkı tek tek hesaplanmalıdır.

KŞSD'si aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_N}{N}$$

\bar{x} : kan şekeri ortalamasını gösterir

N:ölçüm sayısını gösterir

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

σ = Standart sapmanın matematiksel simgesidir.

Varyasyon katsayısı (VK), KŞSD'sinin ortalama kan şekere bölünmesi ile hesaplandı.

DKŞİ ve YKŞİ, hipoglisemi veya hipergliseminin sıklık ve ciddiyetini gösteren ve gelecek 6 ay içinde ciddi hipoglisemi veya hiperglisemi öngörabilen, negatif olmayan rakamlardır. Her iki indekste, kan şekeri dağılımını simetrize etmek ilkesine dayanarak, olguların her bir ölçtüğü kan şekeri transformasyonu ile hesaplanır. Bu transformasyon;

Transforme KŞ: $1.509 \{[\log (KŞ)^{1.084} - 5.381]\}$ olarak yapılır. Bu şekilde elde edilen transforme KŞ < 0 ise, risk (KŞ) = $10 \times (\text{transforme KŞ})^2$, transforme KŞ > 0 ise, risk (KŞ) = 0 kabul edilir. Sonuç olarak DKŞİ (LBGI) ve YKŞİ (HBGI), tüm ölçümlerin risk (KŞ) değerine çevrilmesinin ardından, aşağıdaki formül ile hesaplandı (69-71).

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_l(x_i) \quad HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_h(x_i)$$

[n:toplam ölçüm sayısı, x: kan şekeri, i:kaçıncı ölçüm olduğu, r_h veya r_l: risk (KŞ)]

DKŞİ <2,5 ise ciddi hipoglisemi riski düşük, 2,5-5 arası orta risk, >5 yüksek risk kabul edildi. YKŞİ <4,5 ise ciddi hiperglisemi riski düşük, 4,5-9 arası orta, >9 ise yüksek riskli kabul edildi (69-71).

3.2. Kan ve idrar örnekleri

Temel laboratuvar testleri

Çalışma olgularından sabah saat 08:00 ila 10:00 arasında kan alındı, Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

Lipitler değerleri, Architect c16000 (Abbott, ABD) marka cihazda firmanın orijinal reaktifleri kullanılarak (katalog numarası:7D81-20, 7D56-20) spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

BUN ve kreatinin değerleri, Architect c16000 (Abbott, ABD) marka cihazda firmanın orijinal reaktifleri kullanılarak (katalog numarası:7D75-20, 7D64-20) spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

HbA1c, Architect ci8200 (Abbott, ABD) marka cihazda, immünotürbidimetrik (homogeneous particle enhanced immunoassay (PETIA) yöntemle çalışıldı.

Günlük idrarda mikroalbumin düzeyleri Architect c16000 (Abbott, ABD) marka cihazda, firmanın orijinal reaktifleri kullanılarak (katalog numarası:2K-9820) immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı.

3.3 8-iso-prostaglandin F_{2α} Analizi

8-iso-prostaglandin F_{2α} analizi biyolojik sıvılarda serbest 8-iso-prostaglandin F_{2α}'nın kantitatif saptanması için geliştirilmiş yarışmalı Assay Designs enzim immünassay kiti ile yapıldı. 8-iso-prostaglandin F_{2α}'ya karşı yarışmalı poliklonal antikor kullanıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 405nm'de okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu standart eğrisi kullanılarak logaritmik olarak hesaplandı ve pg/mL olarak verildi.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Grubun tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Veriler ortalama, en yüksek ve en düşük değer veya standart sapma olarak verildi. Çalışma grubu beş alt gruba ayrıldı;

1.Diyabet süresi beş yıl ve daha uzun olanlar ile beş yıldan kısa olanlar

2.İyi metabolik kontrollü (ölçülen son üç HbA1c'nin ortalaması $<8,2$) ve kötü metabolik kontrollü (son ölçülen üç HbA1c'nin ortalaması $\geq 8,2$) olanlar (77)

3.Pubertal olgular (meme gelişimi \geq evre 2 veya testis volümleri ≥ 4 mL) ve prepubertal olgular

4. İdrar 8-iso-PGF_{2 α} atılımı düşük olanlar (<25 p), normal olanlar ($25 \leq 8$ -iso-PGF_{2 α} <75 p) ve yüksek olanlar (≥ 75 p) olanlar,

5. Altı aylık KŞSD ortalaması düşük olanlar (<25 p), normal olanlar ($25 \leq$ KŞSD <75 p) ve yüksek olanlar (≥ 75 p) olanlar,

Çalışmada değerlendirilen değişkenler bu alt grupların ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla alt grubun karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.Çalışma grubunda farklı zamanlarda ikiden çok yapılan ölçümler Friedman varyans analizi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Çalışmaya toplam 31 (20 kız, 11 erkek) olgu alındı. Tüm olgular yoğun tedavi (üç doz çok hızlı etkili analog ve uzun etkili analog) kullanmaktaydı. Olguların genel özellikleri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma olgularının genel özellikleri

Yaş (yıl)	11,6 (3,9-17)
Ağırlık SDS	0,6 (-1,4-2,5)
Boy SDS	0,5 (-2,3-2,8)
VKİ SDS	0,4 (-1,4-2,1)
Diyabet süresi (yıl)	5 (1,2-16)
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	0,9 (0,8-1,4)

Olguların çalışma başlangıcında bakılan genel laboratuvar özellikleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Olguların genel laboratuvar özellikleri

BUN (mg/dL)	13,2 (8-22)
Kreatinin (mg/dL)	0,6 (0,4-0,8)
Trigliserid (mg/dL)	82 (36-165)
Total kolesterol (mg/dL)	172 (104-256)
LDL-K (mg/dL)	97 (36-162)
HDL-K (mg/dL)	57 (18-104)
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	7 (0-30)
HbA1c (%)	8,1 (6,2-11,2)

Çalışma sonunda 24 saatlik idrarda bakılan 8-iso-PGF_{2α} 2800,8±932,9 mg/kreatinin (1295,4-6049,2) saptandı.

4.2. Alt grupların karşılaştırmaları

4.2.1. Kan şekeri SD’sine göre grupların karşılaştırması

Tüm grubun KŞSD ortalaması 85,4±17,3 mg/dL (41,7-134,8mg/dL), 25.persentil değeri 76,8mg/dL, 75.persentil değeri 95,3 mg/dL saptandı. Buna göre çalışma grubu KŞSD’si düşük olanlar (<25p) ve normal olanlar (25p≤x<75p) ve yüksek (≥75p) olarak üç gruba ayrıldı. Bu alt grupların karşılaştırması tablo 7’da verilmiştir.

Tablo 7. KŞSD düzeyine göre alt grupların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	KŞSD <25 p (n=8)	25p≤KŞSD<75p (n=16)	KŞSD≥75p (n=8)	P*
Yaş (yıl)	12±4,1	11±3,5	10,5±2,8	0,62
Ağırlık SDS	0,8±0,5	0,7±0,8	0±1,8	0,88
Boy SDS	0,8±0,9	0,4±0,9	0,1±1,3	0,58
VKI SDS	0,5±0,6	0,6±0,8	0,7±1,1	0,81
Diyabet süresi (yıl)	3,6±2,8	5,8±3,8	4,7±2,9	0,26
Günlük insulin dozu (U/kg/g)	0,1±0,3	0,9±0,2	1±0,2	0,68
Trigliserid (mg/dL)	90,6±34,9	85,8±35	68,7±28,1	0,34
Kolesterol (mg/dL)	170,6±42,9	176±23,1	165,9±48,5	0,75
LDL-K (mg/dL)	99,9 ±33,1	100,1±19,8	91±33,7	0,84
HDL-K (mg/dL)	53,4 ±11	58,4±15,6	60,7±21,4	0,42
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	6,6± 10,7	6,8±6,2	7,9±8,3	0,62
HbA1c ortalaması (%)	6,7± 0,5	7,7±0,7	8,3±1,1	0,004
8-iso-PGF _{2α} pg/mg kreatinin	2568,1±739,9	3057,9±1034	2490,1±808,6	0,31

*p= Kruskal-Wallis (p<0,05)

4.2.2. 8-iso-PGF_{2α} düzeyine göre grupların karşılaştırması

Tüm grubun çalışma bitimi 24 saatlik idrarda bakılan 8-iso-PGF_{2α} düzeyinin ortalaması 2800,8±932,9 pg/mg kreatinin olarak saptandı. Buna göre çalışma grubu 8-iso-PGF_{2α} düzeyi düşük olanlar, normal olanlar ve yüksek olanlar olarak üç alt gruba ayrıldı. Bu alt grupların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması tablo 8’de, glisemik parametrelerinin karşılaştırılması tablo 9’de verilmiştir.

Tablo 8. İdrar 8-iso-PGF_{2α} düzeylerine göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	8-iso-PGF _{2α} <25p (n=7)	25p≤ 8-iso-PGF _{2α} <75p (n=17)	8-iso-PGF _{2α} ≥75p (n=7)	p*
Yaş (yıl)	11,8±2,2	12,1±3,9	10,2±3,3	0,41
Ağırlık SDS	0,2±0,8	0,6±0,8	1,2±0,7	0,06
Boy SDS	-0,3±1,1	0,5±1,2	0,8±0,9	0,15

VKİ SDS	0,5±0,5	0,4±0,9	1±0,8	0,24
Diyabet süresi (yıl)	7,1±1,8	4,7±3,9	3,5±2,2	0,05
Trigliserid (mg/dL)	73,1±26	93,5±37,8	65±15,6	0,12
Kolesterol (mg/dL)	185,4±46,8	164,5±3	177,6±29,1	0,48
LDL-K (mg/dL)	113±30,8	95,2±26,7	88,4±15,7	0,21
HDL-K (mg/dL)	57,3±21,1	52,8±7,5	70,9±20,8	0,06
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	9,4±9,2	7±8,3	4,7±3,3	0,87
HbA1c ortalaması (%)	8,1±1	7,4±0,9	7,9±0,8	0,21

* Kruskal-Wallis (p<0,05)

Tablo 9. İdrar 8-iso-PGF_{2α} düzeylerine göre glisemik parametrelerin karşılaştırılması

	8-iso-PGF_{2α}<25p (n=7)	25p ≤8-iso-PGF_{2α}<75p (n=17)	8-iso-PGF_{2α} ≥75p (n=7)	p*
OKŞ	184,7±27,5	163,7±17,7	174,7±32,6	0,22
KŞSD	96,3±19	80,6±17,3	86,1±9,5	0,22
YKŞİ	13,7±5,1	9,5±3,3	11,8±5,3	0,13
DKŞİ	2,4±1,2	2,2±1	2,5±1,5	0,88
n	3,8±0,5	4,7±1	4,5±0,6	0,03
VK	53,2±7,1	47±8,4	50,6±7,4	0,54

*Kruskal-Wallis (p<0,05)

OKŞ:ortalama kan şekeri , KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir gündeki ortalama ölçüm sayısı

8-iso-PGF_{2α}<25 p olanların diyabet süresi, 8-iso-PGF_{2α}≥75p olanlardan daha uzundu (p=0,013). 8-iso-PGF_{2α} atılımı 25p ila 75p arasında olanların günlük ölçüm sayısı, 8-iso-PGF_{2α} atılımı <25 p olanlardan yüksekti (p=0,016).

4.2.3. HbA1c ortalamasına göre grupların karşılaştırılması

Çalışma grubu, çalışma başlangıcındaki, 3.ve 6.ayındaki HbA1c değerlerinin ortalamalarına göre iki alt gruba ayrıldı. HbA1c ortalaması < 8.2 olanlar iyi, HbA1c ortalaması ≥8.2 olanlar kötü metabolik kontrollü olarak kabul edildi. Buna göre yapılan klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırmaları tablo 10'de, glisemik parametrelerin karşılaştırması tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10. HbA1c ortalamasına göre alt grupların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	İyi kontrollü (HbA1c <%8.2) (n=24)	Kötü kontrollü (HbA1c ≥%8.2) (n=7)	p*
Yaş (yıl)	11,1±3,7	13,1±1,9	0,26
Agırlık SDS	0,7±0,7	0,6±1,2	0,85
Boy SDS	0,5±1	0,2±1,7	0,70
VKİ SDS	0,5±0,9	0,7±0,7	0,52
Diyabet süresi (yıl)	5±3,7	5,1±2,5	0,60
Günlük insulin dozu (U/kg/g)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,94
Trigliserid (mg/dL)	79,3±33,5	93,3±33,1	0,28
Kolesterol (mg/dL)	169,1±36,1	182,6±29	0,20
LDL-K(mg/dL)	97,3±27,3	99±25,1	0,85
HDL-K (mg/dL)	57,3±17,2	59,7±12,5	0,41
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	6,6±7,4	8,4±8,8	0,67
8-iso-PGF_{2α} pg/mg kreatinin	2897,6±958,8	2468,7±813,5	0,26

*p=Mann-Whitney U (p<0,05)

4.2.4 Diyabet sürelerine göre grupların karşılaştırması

Çalışma grubu diyabet süresi beş yılın altında olanlar ve beş yılın üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Diyabet süresi beş yıl üzerinde olanların ortalama hastalık süresi 7,84±2,6 yıl, altında olanların 2,36±1,18 yıl idi. Bu iki alt grubun klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması tablo 12, glisemik parametrelerinin karşılaştırması tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 11. HbA1c ortalamasına göre alt grupların glisemik parametrelerinin karşılaştırılması

	İyi kontrollü (HbA1c <%8.2) (n=24)	Kötü kontrollü (HbA1c ≥%8.2) (n=7)	p*
OKŞ	160,8±14,5	205,7±20,5	<0,001
KŞSD	80,9±14,9	100,7±16,9	0,007

DKŞİ	2,5±1,1	1,6±0,8	0,08
YKŞİ	9,1±2,6	17,2±3,9	<0,001
n	4,6±0,9	4±0,7	0,20
VK	49,5±8,1	51,1±7,6	0,82

**p*=Mann-Whitney U (*p*<0,05)

OKŞ:ortalama kan şekeri, KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir gündeki ortalama ölçüm sayısı

Tablo 12. Diyabet süresine göre alt grupların karşılaştırması

	Diyabet süresi		<i>p</i> *
	5 yıl altı (n=16)	5 yıl üzeri (n=15)	
Yaş (yıl)	10,2±3,6	13,1±2,5	0,02
Ağırlık SDS	1±0,7	0,3±0,8	0,01
Boy SDS	0,8±1,2	0±1,1	0,06
VKİ SDS	0,8±0,8	0,3±0,7	0,05
Trigliserid (mg/dL)	83,4±34,1	81,5±33,8	0,86
Kolesterol (mg/dL)	161,1±31,8	184±34,8	0,15
LDL-K (mg/dL)	87,1±22,8	109±26	0,06
HDL-K (mg/dL)	56,9±15	58,9±18	0,32
HbA1c ortalaması	7,5±1	7,8±0,9	0,25
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	5,9±7,4	8,3±7,9	0,41
8-iso-PGF _{2α} pg/mg kreatinin	2872,3±736	2724,5±1128	0,38

**p*=Mann-Whitney U (*p*<0,05)

Tablo 13. Diyabet süresine göre alt grupların glisemik parametrelerinin karşılaştırması

	Diyabet süresi		<i>p</i> *
	5 yıl altı (n=16)	5 yıl üzeri (n=15)	
OKŞ	170,2±24,4	171,8±25,7	0,91
KŞSD	84,7±16,5	86±18,6	0,58

DKŞİ	2,3±1,2	2,4±1	0,92
YKŞİ	10,7±4,3	11,2±4,7	0,84
n	4,5±0,4	4,4±1,2	0,19
VK	50,3±9,4	49,1±6,2	0,44

**p*=Mann-Whitney U

OKŞ:ortalama kan şekeri, KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir gündeki ortalama ölçüm sayısı

4.2.5.Puberte durumuna göre grupların karşılaştırması

Çalışma grubu puberte evresine göre evre 1 olanlar prepubertal, evre 2 ve üzeri olanlar pubertal olarak iki alt gruba ayrıldı. Buna göre klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması tablo 14, glisemik parametrelerin karşılaştırması tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 14. Prepubertal ve pubertal olguların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	Prepubertal (n=10)	Pubertal (n=21)	<i>p</i> *
Agırlık SDS	0,6±0,8	0,7±0,9	0,66
Boy SDS	0,3±1	0,5±1,2	0,55
VKİ SDS	0,5±1,2	0,6±0,6	0,82
Trigliserid (mg/dL)	65,7±30,5	90,5±32,3	0,03
Kolesterol (mg/dL)	159±37,3	178,4±32,2	0,24
LDL (mg/dL)	85,4±22,5	103,6±26,6	0,19
HDL (mg/dL)	63,5±20,5	55,2±13,3	0,55
HbA1c ortalaması	7,3±0,47	7,8±1,1	0,17
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	3,2±2,4	8,9±8,6	0,08
8-iso-PGF _{2α} pg/mg kreatinin	2847,3±840,4	2778,6± 993	0,64

**p*=Mann-Whitney U (*p*<0,05)

Tablo 15. Prepubertal ve pubertal olguların glisemik parametrelerinin karşılaştırması

	Prepubertal (n=10)	Pubertal (n=21)	<i>p</i> *
OKŞ	164,4±13,2	174,1±28,3	0,48
KŞSD	90,4± 9	83±19,8	0,15

DKŞİ	2,9±1	2±1,1	0,02
YKŞİ	10,4±2,2	11,2±5,2	1
n	4,5±0,7	4,4±1	0,61

	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	Ortalama	p*
VK			55±4,6		46,8±8		0,008	

*p=Mann-Whitney U (p<0,05)

OKŞ:ortalama kan şekeri, KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir gündeki ortalama ölçüm sayısı

4.3. Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırması

Olguların glukometrelerinden aylık olarak aktarılan değerleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Aylara göre hastaların glisemik parametreleri

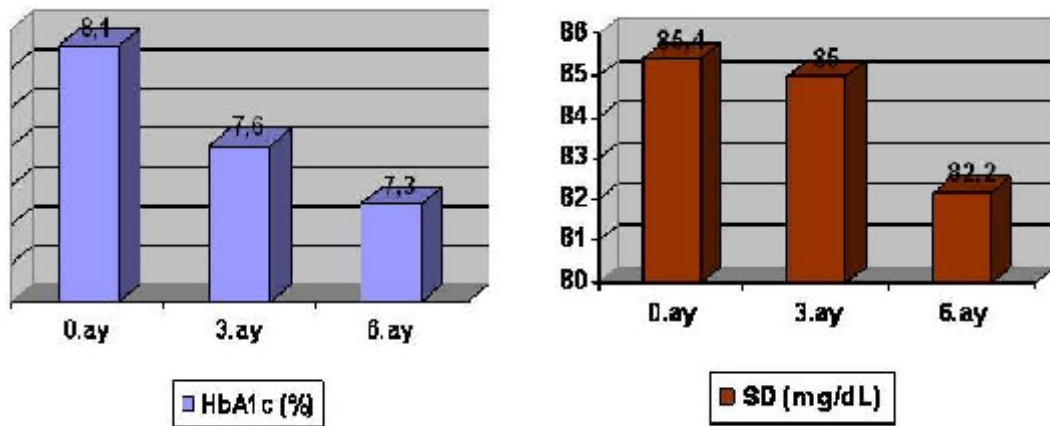
OKŞ (mg/dL)	172.9±31.4	173.9±30.6	170.4±26.2	167.8±28.8	164.7±25.4	166.2±23.8	170.9±24.6	0,31
KŞSD (mg/dL)	85.4 ±23.4	85.4±20.9	86.5±20.2	83.7±19.1	82.6±18.2	82.8±20.7	85.4±17.3	0,60
DKŞİ	2.1±1.2	2.1±1.1	2.3±1.2	2.3±1.3	2.4±1.4	2.3±1.1	2.3±1.1	0,81
YKŞİ	11.3±5.9	11.3±5.6	10.9±4.8	10.5±5.1	9.9±4.4	10.1±4.5	10.9±4.5	0,36
n	4.3±1.3	4.5±1	4.4±1.3	4.6±1.3	4.6±0.9	4.8±0.9	4.4±0.9	0,34
VK	49.1±8.9	48.9±7.8	50.7±8.8	49.9±8.3	50.3±9.2	49.6±9.5	49.7±7.9	0,39

*Friedman varyans analizi

OKŞ:ortalama kan şekeri, KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir günde ki ortalama ölçüm sayısı

Olguların 1. aydan 6.aya kadar her ay hesaplanan ortalama kan şekeri (OKŞ) değerleri, kan şekeri standart deviasyon (KŞSD) değerleri, düşük kan şekeri indeksi, yüksek kan şekeri indeksi, günlük ölçüm sayısı (n), varyasyon katsayısı (VK) değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Olguların çalışma başlangıcı, 3. ve 6. ayda bakılan HbA1c değerleri arasındaki fark anlamlı saptanmıştır (p=0,006). HbA1c ve KŞSD ortalamaları şekil 1’de verilmiştir(Şekil1)



Şekil 1.Olguların HbA1c ve KŞSD ortalamaları

4.4. Korelasyon analizleri

Tip 1 diyabetli hastalarda 8-iso-PGF2α seviyeleri ile klinik, laboratuvar ve glisemik parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda, yaş, ağırlık ve boy SDS, VKİ

SDS, lipit değerleri, kreatinin, HbA1c ortalaması, mikroalbuminüri düzeyi ve glisemik parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 17-18)

HbA1c ortalaması ile KŞSD ortalaması ($r=0,72$, $p<0,001$), OKŞ ($r=0,84$, $p<0,001$) ve YKŞİ ortalaması arasında ($r=0,87$, $p<0,001$) pozitif yönde anlamlı ilişki saptanırken, DKŞİ ile korelasyon saptanmadı.

KŞSD ortalaması ile VK ortalaması arasında çok iyi derecede ($r=0,76$ $p<0,001$), OKŞ arasında iyi derecede ($r=0,69$, $p<0,001$), YKŞİ ortalaması arasında anlamlı derecede ($r=0,81$, $p<0,001$) ilişki bulundu.

OKŞ ile YKŞİ arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı($r=0,97$, $p<0,001$), DKŞİ arasında negatif yönde zayıf-orta derecede ($r=-0,4$, $p=0,026$) ilişki vardı.

Tablo 17. 8-iso-PGF2 α ile klinik ve laboratuvar değerlerinin korelasyonu

	8-iso-PGF2α	
	r*	p
Yaş (yıl)	-0,01	0,95
Boy SDS	-0,14	0,45
Ağırlık SDS	0,23	0,21
VKI SDS	0,14	0,45
Diyabet süresi (yıl)	-0,14	0,45
Trigliserid (mg/dL)	-0,02	0,89
T.Kolesterol (mg/dL)	-0,06	0,73
HDL-K(mg/dL)	0,13	0,47
LDL-K(mg/dL)	-0,18	0,32
Mikroalbumin (mg/24 saat)	-0,08	0,64
HbA1c (%)	-,008	0,66

* Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 18. 8-iso-PGF2 α ile glisemik parametrelerin korelasyonu

	8-iso-PGF2α	
	r	p

VK	-0,02	0,9
KŞSD	-0,12	0,52
OKŞ	-0,19	0,29
DKŞİ	0,21	0,45
YKŞİ	-0,17	0,36
n	0,13	0,25

OKŞ:ortalama kan şekeri, KŞSD:kan şekeri standart deviasyonu, DKŞİ:düşük kan şekeri indeksi, YKŞİ:yüksek kan şekeri indeksi, VK:varyasyon katsayısı n:bir gündeki ortalama ölçüm sayısı

6. TARTIŞMA

Tip 1 diyabete bağlı komplikasyonların etyopatogenezinde kötü metabolik kontrole bağlı artmış glikozilasyon ve oksidatif stres ilişkisi iyi bilenen mekanizmalardır. Aynı HbA1c'ye sahip bireylerde komplikasyon görülme sıklığının farklı olması ve in vitro çalışmalarda yüksek glisemik değişkenliğin olduğu ortamlarda endotel hücrelerinde

apopitozun arttığına gösterilmesi, tip 1 diyabetli hastalarda metabolik kontrol dışında, glisemik değişkenliğin de komplikasyon gelişimine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada, tip 1 diyabet tanısı ile izlenen 31 olguda kan şeker değişkenliği ile oksidatif stresin bir göstergesi olan 8-iso-PGF_{2α} arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya alınan olguların böbrek fonksiyon testleri normal olup hiçbir olguda, idrar 8-iso-PGF_{2α} atılımını etkileyebilecek renal fonksiyon bozukluğu yoktu. Antropometrik veriler ele alındığında boy, ağırlık ve VKİ dağılımı homojendi. Hastalar çalışmaya alınırken, balayı dönemini dışlamak için, en az bir yıldır tanılı olmaları şartı aranmıştı ve çalışmada en düşük günlük insulin ihtiyacı 0,8 U/kg/gün olarak saptandı, balayı döneminin dışlandığını destekledi. Mikroalbuminüri düzeyi 30 mg/24 saat saptanan bir olgunun iki kez tekrarlanan idrar örneklerinde sebat eden mikroalbuminüri saptanmadı.

Çalışmamızda KŞSD oldukça geniş bir dağılım göstermekteydi (41,7-134,8 mg/dL). Derr ve ark. (63), 136 diyabetli olgunun evde üç ay süre ile yaptıkları kan şekeri ölçümlerinden KŞSD hesaplamışlar ve 8,1-152,5 mg/dL arasında olmak üzere ortalama KŞSD'yi 63,3 mg/dL bulmuşlardır ancak bu çalışmadaki yaş ortalaması 55 yıl olup, çalışma grubunun %58'si Tip 2 diyabetlilerden oluşmaktadır ve çalışma grubunda oral antidiyabetik kullananlar veya sadece diyet ile kontrol edilenler mevcuttur. KŞSD'nin çok düşük olması, çalışma grubunda insulin kullananmayanların bulunmasına bağlı olabilir. Sadece tip 1 diyabetlilerin alındığı erişkin yaş grubundan oluşan bir başka çalışmada, evde kan şeker ölçümleri ile hesaplanan KŞSD 10,8 mg/dL ile 136,8mg/dL arasında, ortalama 70,2±18 bulunmuştur (10). Zachrisson ve ark. (62) KŞSD'nin büyümenin göstergesi olan Alkelen fosfataz ve büyüme hızı ile pozitif korele olduğu göstermiştir. Zachrisson ve ark. çalışmasındaki (62) veriler göz önüne alınırsa, çalışmamızdaki KŞSD'nin diğer iki çalışmaya göre yüksek olması, çocukluk yaş grubunda glisemik değişkenliğin erişkin vakalara göre farklı olduğunu desteklemektedir.

KŞSD'nin diyabetin metabolik göstergeleri ile olan ilişkisi araştırıldığında, HbA1c ile korele olmadığı, günlük insulin dozu ile pozitif korele olduğu bulunmuştur (62,63). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak KŞSD, HbA1c ile korele saptandı. Bu durum, kötü kontrollü hastaların, hastalık uyumlarının az olmasına, düzensiz yaşam tarzı ve diyet uygulamalarına bağlı kan şekerlerinin de oldukça değişken olabileceğine bağlandı.

İsoprostanlar, serbest radikaller aracılığı ile araşidonik asitten sentezlenirler ve oksidatif stresin göstergeleridir. İsoprostanların plasma yarı ömürlerinin kısa olması ve plasma düzeyinin vücutta daha kısa süreli değişimleri yansıttığının ileri sürülmesi nedeniyle

çalışmamızda 24 saatlik idrar düzeyinin bakılması tercih edilmiştir. Çalışmamızda 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile yaş, VKİ, diyabet süresi, insulin ihtiyacı, kan lipitleri, HbA1c arası ilişki saptanmamıştır. Diyabet, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği, obezitede 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ atılımının arttığı bildirilmiştir (57,78-80) Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, çalışmamız ile benzer şekilde VKİ, HbA1c, yaş, serum lipit değerleri ve hipertansiyon varlığı ile 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı arası ilişki saptanmamıştır (11,53,58,72).

Çalışmamızda, 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı <25 p olanların diyabet süresi, 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı ≥ 75 p olanlardan daha uzun bulunmuştur. Davi ve ark.(58) tip 1 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada, diyabet süresi 6 hafta ve altında olanlar ile en az bir yıldır tanılı olan bireylerin 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı karşılaştırmış, yeni tanı alan diyabetlilerin 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı eski tanılılardan daha yüksek bulmuş ve yeni tanı hastalardan 1 yıl sonra tekrar idrar 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ ölçümü yapıldığında, eski tanı hastalar ile benzer düzeylere indiğini göstermiştir. Bu çalışmada 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımı tromboksan B $_2$ atılımı ve serum interlökin-6 düzeyleri ile korele bulunmuştur. Davi bu durumu, hastalığın tanı aşamasındaki artmış yangısal yanıtı bağlamıştır. Bu nedenle bir başka çalışmasında, diyabetli hastalarda aspirin ve ibuprofen tedavisinin 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ ve tromboksan B $_2$ 'nin atılımına olan etkisini araştırmış, iki haftalık aspirin ve ibuprofen tedavisi ile idrar tromboksan B $_2$ düzeylerinin azaldığını ancak 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeylerinde bir değişiklik olmadığını saptamış, 600 mg/gün Vitamin E tedavisi ile 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeylerinin azaldığını bildirmiştir (53). Bu durum 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ oluşumunun siklooksijenaz yolağından bağımsız gerçekleştiğini desteklemiştir. Benzeri bir çalışma Flores ve arkadaşlarınca (59) yapılmış, yeni tip 1 diyabet tanısı almış 14 adet hastadan insulin tedavisine başlamadan önce 24 saatlik idrarda 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ atılımına bakılmış ve 16 hafta sonra düzeyler tekrar edilmiştir. İdrar 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeyleri HbA1c'deki düşüş ile paralel şekilde gerilemiş ve metabolik kontrolün 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeyine olan etkisi vurgulanmıştır. Çalışmamızda, 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeyleri düşük olan grubun diyabet süresinin kısa olması, hastaların ilk yıllardaki daha özenli tutumları ve buna bağlı daha iyi metabolik kontrole sahip olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeyleri ile KŞSD arasında bir ilişki bulunmamıştır. Diğer glisemik parametreler (DKŞİ, YKŞİ, VK, OKŞ) ile de 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Evde yapılan kan şekeri ölçümlerinden hesaplanan kan şekeri SD'sinin kan şekeri değişkenliği ne kadar iyi yansıttığına dair yapılan bir çalışmada, KŞSD kan şeker değişkenliğinin diğer göstergeleri ile korele bulunmuş, dolayısıyla kan şeker değişkenliğinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (10). Bununla birlikte Monnier ve

Colette (68) KŞSD'nin büyük kan şeker dalgalanmalarını yansıtmadığını, küçük dalgalanmalar ağırlıklı olarak büyük ve küçük salınımları bir arada yansıttığını ve bu nedenle büyük kan şeker dalgalanmalarını göz ardı ederek kan şekeri değişkenliğini çok iyi göstermediğini bildirmişlerdir. Sürekli kan şekeri izlemi yapılan tip1 diyabetli 25 hastadan oluşan bir çalışmada da benzer şekilde kan şeker değişkenlik parametreleri olan KŞSD, MAGE, CONGA ile 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (11). Farklı olarak Monnier (72) sürekli kan şekeri izlemi yaptığı tip 2 diyabetli 21 hastada MAGE ile 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri arasında korelasyon saptamıştır. Tüm bu veriler ve kendi çalışmamızın verileri doğrultusunda tip 1 diyabetlilerde oksidatif stres üzerine kan şekeri değişkenliği dışında faktörlerin etki ettiği düşünülebilir. Vaka sayısının az olması, seçilen vakaların metabolik kontrollerinin genel olarak iyi olması, KŞSD'nin evde yapılan ölçümlerden hesaplanması ve kan şeker değişkenliğini yansıtan diğer parametrelerin hesaplanamaması çalışmamızın eksik yönleridir.

Çalışma grubu DKŞİ ortalaması <2,5 olup, ciddi hipoglisemi riski düşük bulunmuştur. YKŞİ ortalaması >9 olup, hiperglisemi riski yüksek saptanmıştır. Kovatchev (69), aynı HbA1c ortalaması ve aynı diyabet sürelerine sahip Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaları karşılaştırdığında, Tip 1 diyabetli grubun DKŞİ ortalamasını 2,7 olarak hesaplamış ve tip 2 diyabetlilerin DKŞİ ortalamasından (0,8) anlamlı yüksek bulmuştur. Her iki grubun YKŞİ ortalamaları arasında fark saptamamıştır. Çalışmamızda, prepubertal grubun DKŞİ ve VK ortalaması, pubertal gruptan daha yüksektir. Bu durum iki grup arasındaki yaş farkına ve küçük yaş grubunda diyet yönetiminin ve aktivite kontrolünün zorluğuna, daha küçük kan dağılım hacmine bağlı insulin duyarlılığının fazla olmasına ve buna bağlı hipoglisemi sıklığının fazla olmasına bağlanmıştır.

Çalışma süresince HbA1c'de anlamlı düşüş olmuştur. Bu durum tip 1 diyabetli hastaların takibinde normalde üç ay ara ile olan hasta görüşmesinin çalışma boyunca her ay yapılmasının hastaların motivasyonları ve hastalık uyumlarını arttırmasına bağlanmıştır. Çalışma grubu oluşturulurken, hastalardan günlük dört ölçümün altına inmemesi ve aylık düzenli kontrollere gelmeleri istendiği için, görece olarak hastalığı ile daha ilgili ve daha kontrollü bir grup oluşturulmasına neden olmuştur. Bu nedenle çalışma grubunun ortalama HbA1c değeri iyi kontrollü aralıktadır.

Çalışmamızda HbA1c ile OKŞ arasında iyi korelasyon bulunmuştur. DCCT verilerine göre 135 mg/dL kan şekeri ortalaması HbA1c değeri olarak %6'ya karşılık gelmektedir ve kan şekeri ortalamasındaki her 35 mg/dL yükselme, HbA1c'de %1'lik artışa eşittir. Bu

verilere göre, çalışma grubunun HbA1c ortalaması %8,07 olup, 215 mg/dL kan şekeri ortalamasına karşılık gelmesi beklenirdi. Evde kan şekeri monitorizasyonu ile ölçülen kan şekeri ortalamasının HbA1c'ye göre beklenen ortalamanın altında olması, evde sıklıkla tokluk ölçümlerinin yapılmamasına bağlı olabilir. Buna ilaveten, aynı ortalama kan şekeriye sahip bireylerin farklı HbA1c'ye sahip oldukları, glikozilasyonda bireysel farklılıklar bu duruma katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kan şekeri değişkenliği metabolik kontrol ile korele bulunmuş ancak oksidatif stres ile korelasyonu saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmaya alınan olgu sayısının az olmasına ve çalışma grubunun düzenli kontrole gelen, sık ölçüm yapan, iyi metabolik kontrole sahip hastalardan oluşmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir ancak oksidatif stresi etkileyen bilinmeyen başka mekanizmaların da rolü olabilir. Bu nedenle tip 1 diyabette oksidatif stres ve bunu etkileyen faktörleri araştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. KŞSD'si düşük, orta ve yüksek olanlar arasında yaş, VKİ, diyabet süresi, insulin ihtiyacı, lipitler, mikroalbuminüri, HbA1c ortalaması ve idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri açısından fark yoktur.

2. İdrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri düşük, orta ve yüksek olanlar arasında yaş, VKİ, diyabet süresi, insulin ihtiyacı, lipitler, mikroalbuminüri, HbA1c ortalaması, KŞSD, YKŞİ, DKŞİ, VK, OKŞ açısından fark yoktur.

3. Diyabet süresi 5 yıldan kısa ve 5 yıldan uzun olanlar arasında yaş, VKİ, insulin ihtiyacı, lipitler, mikroalbuminüri, HbA1c ortalaması, idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri KŞSD, YKŞİ, DKŞİ, VK, OKŞ açısından fark yoktur.

4.HbA1c ortalamasına göre iyi ve kötü kontrollü hastalar arasında yaş, VKİ, diyabet süresi, insulin ihtiyacı, lipitler, mikroalbuminüri, idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri KŞSD, YKŞİ, DKŞİ, VK, OKŞ açısından fark yoktur.

5. Pubertal ve prepubertal olgular arasında VKİ, diyabet süresi, HbA1c ortalaması, idrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri KŞSD, YKŞİ, VK, OKŞ açısından fark yoktur.

Prepubertal olguların DKŞİ, pubertal olgulardan daha yüksektir.

6. İdrar 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ile yaş, VKİ, diyabet süresi, insulin ihtiyacı, lipitler, mikroalbuminüri, HbA1c arasında ilişki saptanmamıştır.

7. İdrar 8-iso-PGF_{2α} ile KŞSD, DKŞİ, YKŞİ, VK, OKŞ arasında ilişki bulunmamıştır.

8.. KŞSD, HbA1c ile koreledir.

9. HbA1c ile ortalama kan şekeri (OKŞ) ve YKŞİ arasında korelasyon vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12):3-12.
2. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 111-118.
3. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267

4. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a 'causal' antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003;26:1589-1596
5. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 2010; 29:1058-1070
6. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA* 2003;290: 2159-2167
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1993;30:977-986
8. DCTT Research group: The relationship of a glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-983
9. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells; the role of protein kinase C and NAD(P)⁺-H-oxidase activation. *Diabetes* 2003;52:2795-2804
10. Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U. Estimation of blood glucose variability in patients with insulin dependent Diabetes Mellitus. *Scand J Invest* 1993;53:507-514
11. Wentholt I.M.E, Kulik W, Michels R.P.J, Hoekstra J.B.L, DeVries J.H. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 Diabetes. *Diabetologia* 2008;51:183-190
12. Mezzetti A, Cipollone F, Cucurullo F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes : isoprostanes as new markers on an old paradigm. *Cardiovascular research* 2000;47:475-488
13. Helmersson J, Basu S. F₂ –isoprostane and prostaglandin F_{2α} metabolite excretion rate and day to day variation in healthy humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:99-102
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32:62-67.
15. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. In: Lifshitz F (Editor). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;57-61.

16. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (Editor). *Pediatric Endocrinology*, Philadelphia, 3th ed. 2008; 374-421
17. Saka HN. Diabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Editörler). *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı. Ankara: *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Kalkan Matbaacılık; 2003, s.415-455.
18. Winter WE. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;83-99.
19. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (Editor). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;63-81
20. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C, Gökşen Şimşek D, Özen S, Asar G, Can Ş, Altıncık A, Özhan B, Ersoy B, Böber E, Darcan Ş. Tip 1 diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. *Güncel Pediatri* 2010; 8:52-55.
21. Escobar O, Drash AL, Becker DJ. Management of the child with type 1 diabetes. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;101-124.
22. Johnson RN, Baker JR. Error detection and measurement in glucose monitors. *Clin Chim Acta* 2001;307:61-67
23. Lewandrowski K, Cheek R, Nathan DM, Godine JE. Implementation of capillary blood glucose monitoring in a teaching hospital and determination of program requirements to maintain quality testing. *Am J Med* 1992;93:419-426
24. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D et al. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000;26:981-989
25. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am J Clin Pathol* 2000;113:75-86
26. Trajanoski Z, Brunner GA, Gferer RJ, Wach P et al. Accuracy of home blood glucose meters during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996;19:1412-1415
27. Wiener K. The effect of haematocrit on reagent strip tests for glucose. *Diabet Med* 1991;8:172-175

28. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA. Self monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9
29. Browker SL, Mitchell CG, Majumdar SR, Toth EL et al. Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2004;171:39-43
30. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1999;277:561-571
31. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:339-347
32. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:71-81.
33. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologica* 2007;50:2239-2244
34. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabet Care* 1995;18:440-447
35. Rahlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c analysis of glucose profiles and HbA1c in the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278
36. Mortensen HB. Glycated hemoglobin. Reaction and biokinetic studies. Clinical application of hemoglobin A1c in the assessment of metabolic control in children with diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1985;32:309-328
37. Beaune G, Ducruet J, Jund J, Favre S. Evaluation of HbA1c measurement on Architect CI8200 (Abbott Diagnostic). Comparison with HPLC D-10 Bio-Rad assay. *Ann Biol Clin* 2009;67:101-107
38. Üstündağ Y, Huysal K, Tarakçı G. HbA1c ölçümünde bir immünotürbidimetrik ve HPLC yöntemin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2011;9:15-21

39. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 204-210.
40. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(1):186-212.
41. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 195-203.
42. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolong effect os intensive therapy on the risk of rethinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus:10 years after the Diabetes control and complications trial.*Arch Ophtalmol* 2008;126:1707-1715
43. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents.*Pediatric Diabetes* 2004;5:44-47
44. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33 (suppl 1):s11-s61
45. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *JAOA* 2000;100:621-635
46. Jakus V, Rietrock N. Advanced glycation end products and the progress of diabetic vascular complications.*Physiol Res* 2004;53:131-142
47. Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of early glycosylated proteins? *Medical Hypotheses* 2008;70:265-268
48. Kocatürk PA. Nitrik oksidin diyabet patogenezi ve komplikasyonlardaki rolü. *Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi mecmuası* 1996;49:237-242
49. Madonna R, Caterina RD Cellular and moleculer mechanisms of vascular injury in diabetes-Part 1: pathways of vascular disease in diabetes.*Vascul Pharmacol* 2011:article in pres
50. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F et al. Hyperglycemia induced mitokondrial superoksid over production activates the hexosamine pathway and induces plasminojen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp-1 glycosilation. *PNAS* 2000;97:12222-12226

51. Helmersson J, Basu S. F₂ isoprostane excretion rate and diurnal variation in human urine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;61:203-205
52. [Tacconelli S](#), [Capone ML](#), [Patrignani P](#). Measurement of 8-iso-prostaglandin F₂ alpha in biological fluids as a measure of lipid peroxidation. [Methods Mol Biol](#). 2010; 644:165-178.
53. Davì G, Ciabattone G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A et al. In Vivo Formation of 8-Iso-Prostaglandin F_{2α} and Platelet Activation in Diabetes Mellitus Effects of Improved Metabolic Control and Vitamin E Supplementation. *Circulation*. 1999;99:224-229
54. Awad JA, Morrow JD, Takahashi K, Roberts LJ. Identification of non-cyclooxygenase derived prostanoid (F₂ -isprostane) metabolites in human urine and plasma. *J Biol Chem* 1993;268:4161-4169
55. Pratico D, Smyth EM, Violi F, Fitzgerald GA. Local amplification of platelet function by 8-epi-prostaglandin F_{2α} is not mediated by thromboxane receptor isoforms. *J Biol Chem* 1996;271:16916-14921
56. Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, Ebert J, Morrow JD, Roberts LJ, Hoover RL, Badr KF. Glomerular actions of a free radical generated novel prostaglandin; 8-epi-prostaglandin F_{2α} in the rat, evidence for interaction with thromboxane A₂ receptors. *J Clin Invest* 1992;90:136-141.
57. Gopaul N. K, Ånggård E.E, Mallet A.I, Betteridge D. J, Wolf S. P, Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-epi-PGF_{2α} levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Febs Letters* 1995; 368:225-229
58. Davi G, Chiarelli F, Santilli F, Pomilio M, Vigneri S, Falco A et al. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of Type 1 Diabetes mellitus, role of interleukin-6 and disease duration. *Circulation* 2003;107:3199-3203
59. Flores L, Rodela S, Abian J, Claria J, Esmatjes E. F₂ isoprostane is already increased at the onset of diabetes mellitus:effect of glycemic control.*Metabolism* 2004;53:1118-1120
60. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications:the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:199-207
61. Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, Beyan H, Hawa MI, Blinko S et al. Evidence for independent heritability of glycation gap (glycosilation gap) Fraction of HbA_{1c} in nondiabetic twins. *Diabetes Care* 2006;29:1739-1743.

62. Zachrisson I, Wallensteen M, Dahlquist G. Determinants of blood glucose variability in adolescents with insulin dependent Diabetes Mellitus. *Acta Paediatr* 1995;84:70-74
63. Derr R, Garret E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003;26:2728-2733.
64. Risso A, Mercuri F, Qualiario L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical ven endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:924-930
65. Kovatchev BP, Otto E, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2433-2438
66. McCall AL, Cox DJ, Crean J, Gloster M, Kovatchev BP. A novel analytical method for assessing glucose variability: using CGMS in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:644-653
67. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobine A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-1708
68. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31 (suppl 2):150-154
69. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Clarke WL. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2002;4:295-303
70. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Risk analysis of blood glucose data, a quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. *Journal of Theoretical Medicine* 2000;3:1-10
71. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D et al. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1970-1975
72. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-1687
73. Hawkins RC. Evaluation of Roche Accu-Check Go and Medisense Optium blood glucose meters. *Clin Chim Acta* 2005;353:127-131
74. American Diabetes Association:2008 resource guide:blood glucose monitoring and data management systems. *Diabetes Forecast* 2008;61:RG31-RG32, RG34-RG-48

75. Öberg D, Östenson CG. Performance of glucose dehydrogenase and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. *Diabetes Care* 2005;28:1261
76. Hirsch IB, Bode BW, Childs BD, Close KL et al. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in insulin and non-insulin using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization and research. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:419-439
77. Perrin NE, Torbjörnsdotter T, Jaremko GA, Berg UB. Risk markers of future microalbuminuria and hypertension based on clinical and morphological parameters in young type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes* 2010;11:305-313
78. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A. In Vivo Formation of 8-Iso-Prostaglandin F_{2α} is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3230-3235
79. Morrow JD, Frei B, Longmire AW. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostans) in smokers: smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995;332:1198-1203
80. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G. Platelet activation in obese women; role of inflammation and oxidative stress. *JAMA* 2002;288:2008-2014

Ek-2

TİP 1 DİABETES MELLİTUSTA GLİSEMİK VARIABİLİTE, HBA1C VE OKSİDATİF STRESS İLİŞKİSİ

OLGU RAPOR FORMU

Hasta adı-soyadı:

Protokol no:

Cisiyet: Kız Erkek

Yaş (desimal):

Diyabet süresi:

Boy(cm):

Boy SDS:

Ağırlık (kg):

Ağırlık SDS:

VKI:

VKI SDS:

W/H:

Kullandığı insülin dozu(kg/gün):

İnsülin tipi: analog pompa

Sigara kullanımı: Var yok

Çalışma başlangıcında bakılan:

TG:

HDL:

LDL:

Kolesterol:

24 saat idrar mikroalbumin:

	Ölçüm sayısı	OKŞ	KŞSD	YKŞİ	DKŞİ	HbA1c (0,3.ve 6.ay)	İdrar PGF2
Başlangıç							
1. ay							
2.ay							
3.ay							
4.ay							
5.ay							
6.ay							

NOT (varsa):