



## TİP II DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU VE OKSİDASYONA DİRENCİN İNCELENMESİ

Fatih BAKIR<sup>1</sup>, Hatice PAŞAOĞLU<sup>1</sup>, Doğan YÜCEL<sup>1</sup>, Elmas ÖĞÜŞ<sup>1</sup>, A. Erol YAZICI<sup>1</sup>, Ömer AYKUT<sup>2</sup>

### AN INVESTIGATION OF LIPID PEROXIDATION AND RESISTANCE TO OXIDATION IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

**Summary:** In this study, we investigated lipid peroxidation and resistance of plasma and red blood cells to oxidation in patients with type II diabetes mellitus. We separated 40 type II diabetic patients in two groups; one of the groups was formed from newly diagnosed patients (group 1, n=20), and the other was from the patients treated with oral antidiabetic agents (group 2, n=20). Control group was formed from 20 healthy normal subjects. Serum malondialdehyde (MDA), resistance to oxidation and the erythrocyte MDA levels were measured. In addition, in these patients, fructosamine and HbA1c levels, the retrospective indicators of long term blood glucose levels, were determined. Serum MDA levels in group 1 ( $2,18 \pm 0,47$  nmol/mL) and group 2 ( $2,52 \pm 0,51$  nmol/mL) were increased as compared to controls ( $1,52 \pm 0,51$  nmol/mL) and the difference between the groups was statistically significant ( $p < 0,001$  in both). MDA levels of group 2 patients were significantly higher than those of group 1 ( $p < 0,05$ ). In order to determine the resistance of serum to oxidation, MDA levels were measured in sera exposed to oxidation. MDA levels were increased in group 1 ( $3,00 \pm 1,38$  nmol/mL) and group 2 ( $4,20 \pm 2,44$  nmol/mL) as compared to controls ( $2,02 \pm 1,36$  nmol/mL) and the differences between two groups was statistically significant ( $p < 0,05, p < 0,001$ ). Sera from group 2 were found to be more susceptible to oxidation than those of group 1 ( $p < 0,05$ ). Erythrocyte MDA levels of group 1 ( $756 \pm 187$  nmol MDA/g Hb) did not differ from control ( $707 \pm 266$  nmol MDA/g Hb) ( $p > 0,05$ ); group 2 values ( $1127 \pm 272$  nmol MDA/g Hb) were higher than those of group 1 and controls ( $p < 0,0001, p < 0,01$ ). Fructosamine levels were statistically higher both in group 1 and group 2 when compared with control group. In group 1 fructosamine levels were statistically higher than group 2. HbA1c levels were statistically higher both in group 1 and group 2 than with control group, results of group 1 results did not differ from group 2. These results show that serum and erythrocyte lipid peroxidation is increased in diabetic patients. The sera of the patients showed a decreased resistance to oxidation. So in diabetic patients, it may be said that; the effect of increased free radicals may be prevented by antioxidant systems in early stages but in further stages this relationship disappears owing to decreased antioxidant activity.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Lipid peroxidation, Resistance to oxidation

**Özet:** Bu çalışmada tip II Diabetes Mellituslu (DM) hastaların serum ve eritrositlerindeki lipid peroksidasyonu ve serumun oksidasyona direnci araştırıldı. Tip II DM'li 40 hasta, 20 yeni teşhis edilen (grup 1) ve 20 oral antidiabetik ilaç alan (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan 20 kişi ise sağlıklı bireylerden, hastaların yaş ve cinsiyetine uygun olarak seçildi. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak serum malondialdehit (MDA) düzeyleri, serumların oksidatif strese uğratılmaları sonrası MDA düzeyleri ve eritrosit MDA düzeyleri ölçüldü. Ayrıca diabetes mellituslu hastalarda uzun süreli kan şekeri düzeyinin göstergeleri olan fruktozamin ve HbA1c düzeyleri tayin edildi. Diabetes Mellituslu hasta gruplarının serum MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti (Grup 1:  $2,18 \pm 0,47$  nmol/mL; Grup 2:  $2,52 \pm 0,51$  nmol/mL; Kontrol:  $1,52 \pm 0,51$  nmol/ml ( $p < 0,001$ )). Grup 2'nin MDA değerleri Grup 1'e göre önemli ölçüde artmıştı ( $p < 0,05$ ). Serumun oksidasyona direncini ölçmek için oksidasyona uğratılan serumlarda MDA düzeyleri ölçüldü. Hastaların oksidasyona direnci kontrollere göre düşük tespit edildi (Grup 1:  $3,00 \pm 1,38$  nmol/mL Grup 2:  $4,20 \pm 2,44$  nmol/ml  $p < 0,001$ ; Kontrol:  $2,02 \pm 1,36$  nmol/mL). Grup 2'nin oksidasyona direnci de Grup 1'den düşüktü ( $p < 0,05$ ). Eritrosit MDA düzeyleri açısından grup 1 ile

1 S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

2 S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Sırasıyla  $756 \pm 187$  nmol MDA/gHb;  $707 \pm 266$  nmol MDA/gHb;  $p > 0,05$ ). Grup 2'nin eritrosit MDA düzeyleri ise hem grup 1'den hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek değerlere sahipti ( $1127 \pm 272$  nmol MDA/gHb ; sırasıyla  $p < 0,0001$  ,  $p < 0,01$ ). Fruktozamin düzeyleri hem Grup 1 hem de Grup 2'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p < 0,05$  ve  $p < 0,01$ ). Grup 1'de ise Grup 2'ye göre Fruktozamin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ). HbA1c düzeyleri hem Grup 1 hem de Grup 2'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her ikisi için  $p < 0,001$ ). Grup 1, Grup 2 ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Sonuçlar diabetik hastalarda serum ve eritrosit lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu göstermektedir. Hasta serumlarının oksidasyona direncinde de bir azalma söz konusudur. Böylece diabetik hastalarda erken dönemlerde artan serbest radikallerin etkisinin antioksidan sistemler tarafından belirli ölçüde önlenebildiği ancak ilerleyen dönemlerde antioksidan aktivitenin zayıflaması ile bu ilişkinin ortadan kalktığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Lipid peroksidasyonu, Oksidasyona direnç

## GİRİŞ

Serbest radikallerin temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içermeleridir (1). Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi birçok komponentlerine etki ederler. Bunlar arasında en hassas olanı lipidlerdir. Hücre membranındaki poliansatüre (üç veya daha fazla çift bağ içeren) yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve bir kez başladıktan sonra kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde sürdüğü için oldukça zararlı bir reaksiyondur. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerden en önemlisi malondialdehit (MDA)'dir. MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Serbest radikaller birçok hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar. Diabetes mellitus, ateroskleroz, hipertansiyon, malign hastalıklar, miyokard infarktüsü, hemolitik hastalıklar, Behçet hastalığı, romatoid artrit gibi bir çok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir. (2-4).

Diabetes Mellitus gelişiminde ve komplikasyonların ortaya çıkmasında serbest radikallerin rolü üzerinde yoğun bir şekilde araştırmalar yapılmaktadır. Ancak komplikasyon gelişimi ve hastalığın seyri ile bu moleküller arasındaki mekanizmalar kesin olarak ortaya konulmuş değildir (7,11,12).

Çalışmamızda, yeni teşhis edilen ve oral antidiabetik (OAD) ilaçlar alan tip II diabetes mellituslu hastaların oluşturduğu hasta gruplarımızı kontrol grubu ile lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak serum MDA düzeyleri, eritrosit MDA düzeyleri açısından ve total antioksidan durum hakkında fikir edinebilmek için serumların oksidasyona uğratılması sonucu MDA düzeylerini tayin ederek oksidasyona direnç açısından karşılaştırdık. Ayrıca hastalarda uzun süreli kan şekeri düzeyi hakkında bilgi veren fruktozamin ve HbA1c düzeyleri tayin edilerek, bu parametreler ile MDA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışma gruplarımız hastanemizin dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine başvuran tip II diabetes mellituslu hastalardan oluşmuştur. Hasta grubu, yeni teşhis tip II DM'lu ve OAD tedavi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yeni teşhis tip II DM'lu hastalar 11 kadın ve 9 erkek olmak üzere 20 kişiden oluşmaktaydı ve yaş ortalamaları sırasıyla  $45,7 \pm 9,8$  ve  $51,7 \pm 8,3$  idi. OAD tedavi alan hastalar 12 kadın ve 8 erkek olmak üzere 20 kişi ve yaş ortalamaları sırasıyla  $53,7 \pm 8,6$  ve  $52,0 \pm 9,4$  idi. Kontrol grubu ise sağlıklı kişilerden, hastaların yaş ve cinsiyet grubuna uygun olarak seçilen 12 kadın ve 8 erkek olmak üzere 20 kişiden oluşuyordu ve yaş ortalamaları sırasıyla  $50,8 \pm 8,7$  ve  $43,1 \pm 11,1$  idi.



Tablo 1. Yeni teşhis ve OAD tedavi alan DM hastaları ile kontrol gruplarına ait MDA, Fruktozamin ve HbA<sub>1c</sub> düzeyleri. Sonuçlar  $\pm$ SD olarak verilmiştir.

	Kontrol n=20	Yeni teşhis edilen n=20	OAD alan DM n=20
<b>Serum MDA düzeyleri</b>			
(nmol/mL)	1.52 $\pm$ 0.51	2.18 $\pm$ 0.47	2.52 $\pm$ 0.51
İstatistiksel önemi (p)		p <sub>1</sub> < 0.0001 p <sub>3</sub> < 0.05	p <sub>2</sub> < 0.0001
<b>Oksidasyon sonrası</b>			
<b>MDA düzeyleri</b>			
(nmol/mL)	2.02 $\pm$ 1.36	3.00 $\pm$ 1.38	4.70 $\pm$ 2.44
İstatistiksel önemi (p)		p <sub>1</sub> < 0.05 p <sub>3</sub> < 0.05	p <sub>2</sub> < 0.001
<b>Eritrosit MDA düzeyleri</b>			
(nmol /g Hb)	707 $\pm$ 266	756 $\pm$ 187	1127 $\pm$ 272
İstatistiksel önemi (p)		p <sub>1</sub> > 0.05 p <sub>3</sub> < 0.0001	p <sub>2</sub> < 0.01
<b>Fruktozamin (<math>\mu</math>mol/L)</b>			
	170.25 $\pm$ 49.16	308.95 $\pm$ 94.60	244.62 $\pm$ 81.69
İstatistiksel önemi (p)	p <sub>1</sub> < 0,001	p <sub>2</sub> < 0.01	p <sub>3</sub> < 0.05
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
	5.73 $\pm$ 0.6	8.91 $\pm$ 2.73	9.29 $\pm$ 2.67
İstatistiksel önemi (p)		p <sub>1</sub> < 0.001 p <sub>3</sub> > 0.05	p <sub>2</sub> < 0.001

n : kişi sayısı

p<sub>1</sub>: kontrol-yeni teşhis

p<sub>2</sub>: kontrol-OAD alan

p<sub>3</sub>: yeni teşhis-OAD alan

Serum MDA düzeyleri, serumun oksidasyona direnci ve fruktozamin analizleri için kan örnekleri antikoagulan içermeyen tüpe alındı ve hemen serumları ayrıldı, Eritrosit MDA düzeyleri, hemoglobin ve HbA<sub>1c</sub> tayini için EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. HbA<sub>1c</sub> düzeyi hemen çalışıldı. Eritrosit MDA düzeyleri ve hemoglobin tayini için alınan kan 4 defa serum fizyolojik ile yıkanarak eritrosit paketi hazırlandı. Serumlar ve eritrosit paketleri çalışılacak güne kadar -20 °C de dondurularak saklandı.

Serum MDA düzeyleri tayini için Satoh ve arkadaşları (13) tarafından geliştirilen metod kullanıldı. Burada temel prensip, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin (MDA)

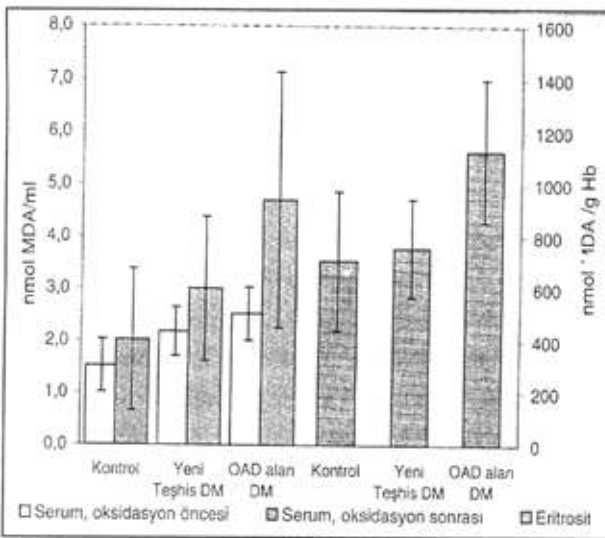
tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) adı verilen ve 532 nm'de maksimum absorban veren pembe renkli kompleks oluşmasıdır. Serumların oksidatif strese uğratılmaları sonucunda MDA ölçümünde Agil ve arkadaşları (14) tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının serumlarının oksidatif strese dirençlerini ölçmek için 1 ml serum 50 $\mu$ l Bakır Sülfat (10  $\mu$ mol/L) ve 50ml Hidrojen Peroksit (300ml/L) ile muamele edilerek oksidasyona uğratıldı ve örnekler 37°C'de su banyosunda bekletildikten sonra MDA düzeyleri Satoh yöntemi ile tayin edildi. Böylece hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşma miktarı ile lipid peroksidasyonuna direnç arasındaki negatif ilişkiden yola çıkarak hastalardaki total antioksidan durum değerlendirildi (15). Eritrosit MDA düzeyleri tayini için Ohkawa ve arkadaşları (16) tarafından geliştirilen metod kullanıldı. Eritrosit MDA düzeyleri sonuçlarının ifade edilebilmesi için eritrosit paketlerinin hemoglobin içeriği Siyanomethemoglobin yöntemi ile tayin edildi (17). Fruktozamin düzeyleri kinetik yöntemle IL-1800 otoanalizörde (Instrumentation laboratory, Italy), HbA<sub>1c</sub> düzeyleri immünokimyasal yöntemle (DCA-2000, Bayer, Germany) tayin edildi.

Bu çalışmada gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler için Student's t- testi yapılmıştır. Bu amaçla Microsoft Excel (Microsoft Corporation) ve SPSS for Windows (Real State Corporation, İngiltere) programları kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalar ve kontrol grubunun serum MDA

düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre serum MDA düzeyleri açısından yeni teşhis edilen ve oral antidiabetik alan hasta gruplarının ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisi için  $p<0.0001$ ). Oral antidiabetik alan hastaların serum MDA düzeyleri de yeni teşhis edilenlere göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ).



Şekil 1. Yeni teşhis ve OAD tedavi alan DM hastaları ile kontrol grubuna ait MDA düzeyleri

Serumların oksidatif strese uğratılmaları sonucu ölçülen MDA düzeyleri Tablo I ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun oksidasyona direnci hem yeni teşhis edilen hem de oral antidiabetik kullanan hastalara göre yüksekti (sırasıyla  $p<0.05$ ;  $p<0.001$ ). Yeni teşhis edilen diabetik hastalarda da uzun süreli diabetiklere göre daha fazla oksidasyon direnci bulunmaktaydı ( $p<0.05$ ).

Hasta grupları ve kontrol grubunda eritrosit MDA düzeyleri Tablo I ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Eritrosit MDA düzeyleri açısından kontrol grubu ile yeni teşhis edilen diabetikler arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), OAD alan hasta grubunda eritrosit MDA düzeyleri hem kontrol grubuna hem de yeni teşhis edilen hastalara göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahipti (sırasıyla  $p<0.01$ ;  $p<0.0001$ ).

Hasta grupları ve kontrol grubuna ait Fruktozamin ve HbA1c düzeyleri Tablo I'de verilmiştir. Buna göre yeni teşhis diabetes mellituslu hastalarda Fruktozamin düzeyleri hem kontrol grubuna hem de OAD alan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). OAD alan hasta grubunda ise kontrol grubuna göre Fruktozamin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.01$ ). HbA1c düzeyleri hem yeni teşhis hasta grubunda hem de OAD alan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Yeni teşhis hasta grubu OAD alan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Serbest radikaller diabetes mellitus, ateroskleroz, hücre hasarı, kanser, myokard infarktüsü, hemolitik hastalıklar, immün hastalıklar gibi birçok hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Diabetes mellituslu hastalarda lipid peroksidasyonu üzerine yapılan çalışmalarda tip II hastalarda normal (6) ve yüksek (4,12,18) MDA sonuçları elde edilmiştir.

Diabetes mellituslu hastalarda serbest radikal artışını açıklamak için lipid peroksidasyonunun artmış olması ve antioksidan savunma sistemlerindeki zayıflama olmak üzere iki temel görüş savunulmaktadır (19). Kaji ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmanın sonuçları MDA ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu, ancak bunların arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir.

Skrha ve Hilgertova'nın yaptıkları çalışmada (20) Tip II diabetes mellituslu hastalarda Tip I diabetes mellituslu hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek serum MDA düzeyleri ve serum N-asetil  $\beta$ -glukozaminidaz (NAG) aktiviteleri olduğunu göstermişlerdir.

Gallou ve arkadaşlarınınca (21) yapılan çalışmada plazma MDA düzeyleri açısından tip I DM'lu



hastalarda tip II DM hastalarından, tip II DM hastalarında da kontrol hastalarından daha yüksek değerlere sahiptir. Mikroanjyopatisi olan tip II DM hastalarında ise komplikasyonsuz tip II DM'li hastalara göre daha yüksek MDA düzeyleri izlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol gruplarıyla hasta grupları arasında lipid peroksit ürünlerini gösteren MDA değerleri açısından yapılan karşılaştırmada, diabetik hastaların serum MDA değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Hastaların fruktozamin ve HbA1c değerlerinin yüksek olması glukoz regülasyonundaki bozukluğa işaret etmektedir. Aynı zamanda uzun süreli diabetik gruplar yeni teşhis edilen gruplara göre de anlamlı yüksek MDA değerlerine sahiptir ( $p<0.05$ ).

Lipid peroksidasyonundan koruyucu mekanizmaların diabetteki durumunu inceleyen bir çalışmada (22), diabetik kişilerin plazma GSH düzeylerinin sağlıklı kişilerden anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. GSH düzeylerindeki azalmanın diabetin derecesi ile daha belirgin bir durum aldığı öne sürülmekte ve diabetes mellituslu hastalarda GSH'ya bağlı savunma sisteminde hastalığın derecesi ile artan bir zayıflama olduğu varsayılmaktadır. Bölümümüzde daha önce Yazıcı tarafından yapılan bir çalışmada da tip II diabetes mellituslu hastalarda eritrosit ve serum GSH düzeylerinde azalma izlenmiştir (23).

Arshad ve çalışma grubu (24) tip I ve tip II DM'lu hastaları oksidasyona direnç yönünden araştırmıştır. Kontrol grubu hastalarının DM'lu hastalara göre daha fazla oksidasyon direnci gösterdiğini tespit etmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun oksidasyona direnci yeni teşhis edilen ve OAD kullanan DM'lu hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). Yeni teşhis edilen DM'lu hastalarda da uzun süreli diabetiklere göre daha fazla oksidasyon direnci tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Konukoğlu ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (25) tip II DM hastaları incelenmiş ve anjiyopati olanlarda da, olmayanlarda da kontrole göre yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur. Ancak bu eritrositlerin hidrojen peroksitle muamele edilmesi ile anjiyopatili diabetik hastalarda anjiyopatisi olmayanlara göre oldukça yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur. Uzel ve arkadaşları (26) tip II DM'lu hastalarda eritrosit lipid peroksid düzeylerinin arttığını hatta bu artışın retinopatisi olan komplike diabetiklerde retinopatisi olmayanlara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da eritrosit MDA düzeyleri oral antidiabetik ilaç alan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile yeni teşhis edilen DM'lu hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Yeni teşhis edilen hastalar ile uzun süreli diabetikler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.0001$ ).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular diabetik hastalarda oksidatif stresin arttığını gösteren sonuçları desteklemektedir. Yeni teşhis edilen diabetik hastalar ve OAD alan hastalar, kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük oksidasyon direnci göstermektedir. Eritrosit MDA düzeylerinde, kontroller ile yeni teşhis edilen hastalar arasındaki fark OAD alanlara göre oldukça düşük izlenmektedir. Plazma ile eritrositler arasındaki MDA artış oran farklılıkları eritrositlerde antioksidan sistemlerin yoğunluğunun plazmaya göre daha fazla olmasıyla açıklanabilir. OAD alan hastalarda oksidasyona direnç yeni teşhis edilenlere göre düşüktür. Diabetin erken dönemlerinde uyarılmış antioksidan aktivite oluşan radikalleri hızla ortamdaki uzaklaştırdığı için hiperglisemik durumda MDA daha düşük düzeylerde bulunabilir. Oysa diabetin ilerlemesi ile hipergliseminin uyardığı lipid peroksidasyonu antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşmıştır.

Çalışmamızda yeni teşhis edilen hasta grubunda HbA1c değerleri OAD alan gruba göre düşük, fruktozamin değerleri ise yüksek bulundu. Bu sonuçlar oral antidiabetik ilaçların lipid peroksidasyonundaki artıştan sorumlu olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Cominicanı ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada, oral antidiabetik ajanlardan troglitazonun lipid peroksidasyonunu önlediğini gösterilmiştir. Bu ilacın lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi yanında LDL ve HDL oksidasyonunu önlediği hatta aynı şartlar altında vitamin E 'den daha güçlü bir antioksidan olduğu ortaya konulmuştur. Bu durumda fruktozamin ve HbA1c değerlerindeki değişimi hasta gruplarımızın ilaç uyumunun düşük olması ile açıklayabiliriz. Ayrıca yeni teşhis edilen hasta grubunda hastalığın başlangıcı ile teşhisi arasında geçen süre net olarak belli değildir. Toplumumuzda tedavi süresi uzadıkça hastaların ilaç kullanım düzeninde bozukluklar olabilmektedir. Bu yüzden OAD alan diabetes mellituslu hastalarda uzun süreli regülasyonu gösteren HbA1c değeri yüksek, son üç haftalık regülasyonu gösteren fruktozamin düzeyleri ise düşük izlenmektedir. Diabetik hastalarda tedavinin düzenlenmesinde oral antidiabetik ilaçların yanında antioksidan ilaçların da yer alması gerektiği son yıllarda gittikçe daha fazla destek bulan bir görüştür. DM'lu hastalarda lipid peroksidasyonu, antioksidan sistemlerin durumu, hastalığın seyri ve komplikasyonlar arasındaki karmaşık ilişkiler, mekanizmaları kesin olarak ortaya çıkarılınca kadar yoğun araştırmalara ihtiyaç duyan konulardır.

#### KAYNAKLAR

1. Fridovich I. (1995) Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem.* 64, 97-112.
2. Bast A, Haenen RMM, Cees JA. (1991) Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 91, 3c2s-3c13s.
3. Stocks J, Kemp M, Dormandy TL. (1971) Increased susceptibility of red blood cell lipids to autoxidation in haemolytic states. *Lancet.* 6, 266-270.
4. Mccord JM. (1993) Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 26, 351-357.
5. Drapper H, Hadley M. (1990) A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous MDA. *Xenobiotica.* 20, 901-907.
6. Bates JH, Young IS, Galway L, Traub AI, Hadden DR. (1997) Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic pregnancy. *Br J Nutr.* 78,523-532.
7. Lorencio FG, Alonso BO. (1999) Oxidative stress and antioxidant supplementation in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 22, 870-871.
8. Uchiyama M, Mihara M. (1978) Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 86, 271-278.
9. Freeman BA, Crapo JD. (1982) Biology of disease. *Free Rad Tissue Inj.* 47, 412-436.
10. del Rio L, Sandalino LM, Palma JM. (1992) Metabolism of oxygen radicals in peroxisomes and cellular implications. *Free Rad Biol Med.* 13, 557-580.
11. Kaji H, Kurasaki M, Ito K, Saito T, Saito K, Niioka T, Kojima Y, Ohsaki Y. (1985) Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 (Non-Insulin Dependent) diabetic women. *Klin Wochenschr.* 63, 765-768.
12. Baynes JW. (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 40, 405-412.
13. Satoh K. (1978) Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta.* 90, 37-43.
14. Agil A, Fuller CJ, Ishwarlal J. (1995) Susceptibility of plasma <sup>4</sup>to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: Demonstration of a possible Fenton reaction. *Clin Chem.* 41, 220-225.
15. Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL. (1974) Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clin Sci Mol Med.* 47, 215-222.
16. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 95, 351-358.



17. Fairbanks VV, Klee G. (1994) Biochemical Aspects of Hematology. Burtis, C.A, Ashwood, E.R. (ed). Tietz textbook of clinical chemistry, Second edition. s.1974-2067, WB Saunders, Philadelphia.
18. Cheeseman KH, Slater TF. (1993) An introduction to free radical biochemistry. British Med Bull. 49, 481-493.
19. Wolff SP. (1993) Diabetes mellitus and free radicals. British Med Bull. 49, 642-652.
20. Skrha J, Hilgertova J. (1996) Relationship of serum N -Acetyl-b-Glucosaminidase activity to oxidative stress in diabetes mellitus. Clin Chim Acta. 282, 167-74.
21. Gallou G, Ruelland A, Legras B, Maugrende D, Allanic H, Cloraec L. (1993) Plasma malonyl dialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta. 214, 227-234.
22. Porter NA. (1984) Chemistry of lipid peroxidation. Methods Enzymol. 105, 273-293.
23. Yazıcı AE. (2000) Tip II diabetes mellituslu hastalarda plazma total tiyol ve eritrosit redükte glutasyon düzeyleri. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanlık Tezi, S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
24. Arshad MAQ, Bhadra S, Cohen RM, Subbiah TR. (1991) Plasma lipoprotein peroxidation potential: A test to evaluate individual susceptibility to peroxidation. Clin Chem. 37, 1756-1758.
25. Konukoglu D, Akcay T, Dincer Y, Hatemi H. (1999) The susceptibility of red blood cells to autoxidation in type 2 diabetic patients with angiopathy. Metabolism. 48, 1481-4.
26. Uzel N, Sivas A, Uysal M, Öz H. (1987) Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. Horm Metabol Res. 19, 89-90.
27. Cominiani L, Garbin U, Pastorino AM. (1997) Effects of troglitazone on in vitro oxidation of LDL and HDL induced by copper ions and endothelial cells. Diabetologia. 40, 165-72.