ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA VANADYUM KLORÜRÜN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Hatice Nur ER

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI

2014

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Hatice Nur Er tarafından hazırlanan "**Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda vanadyum klorürün biyokimyasal etkileri**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç.Dr. Tünay Kontaş AŞKAR

Jüri Üyeleri :

Başkan: Doç.Dr. Tünay Kontaş AŞKAR

Üye : Prof. Dr. Mehmet ÇAKIR

Üye : Yard. Doç. Dr. Şevki ADEM

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Sezgin ÖZDEN

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA VANADYUM KLORÜRÜN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Hatice Nur ER

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun veya etkisinin azlığı sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Kanda glikoz seviyesinin artması, glikozüri ile karakterizedir ve tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Karbonhidrat metabolizmasında önemli fonksiyonları olan vanadyum, memeliler için temel iz elementlerden biridir. Bu çalışma ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda vanadyum (IV) klorürün etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla serum glikoz, HbA1c, insülin ile lipid profili (trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL) incelenmiştir.

Çalışmada hayvan materyali olarak 28 erkek Sprague-Dawley ırkı Albino rat kullanılmıştır. Ratlar kontrol, vanadyum, diyabet ve diyabet+vanadyum olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanlar 3 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslenmiştir. Diyabet oluşturmak için; diyabet ve diyabet+vanadyum grubundaki ratlara (60 mg/kg) tek doz streptozotosin i.p. olarak uygulandı. Diyabet oluşumunu takiben diyabet+vanadyum ve vanadyum grubunda bulunan ratlara içme suyu ile 0,3 mg/ml vanadyum klorür verilmiştir. Diyabette vanadyum (IV) klorürün etkisinin araştırıldığı çalışmada; diyabet+vanadyum grubunda serum glikoz, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL düzeyleri diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunurken, serum insülin ve HDL düzeyleri yüksek bulunmuştur. VLDL düzeylerinde ise her iki grup arasında herhangi bir fark belirlenmemiştir.

Bu çalışma ile; diyabetli ratlarda vanadyum (IV) klorür uygulamasının insülin benzeri etki göstererek, kan glikoz ve HbA1c düzeylerini düşürdüğü ve lipid profilini değiştirdiği belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; vanadyum (IV) klorürün ileriki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
2014, 47 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Diabetes mellitus, rat, vanadyum (IV) klorür, serum glikoz, HbA1c, insülin, lipid profili

ABSTRACT

M.S. Thesis

BİOCHEMİCAL EFFECTS OF VANADİUM CHLORİDE İN RATS WİTH EXPERİMENTALLY DİABETES İNDUCED WİTH STREPTOZOTOCİN

Hatice Nur ER

Çankırı Karatekin Üniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Assoc. Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus is a disease which caused by the deficiency of insulin hormone secretion or it's effect. It is characterised with glycosuria and high blood glucose levels. Diabetes is the most common endocrine disorder in the world. Vanadium is one of the essential trace elements for mammals, which has important functions in the metabolism of carbohydrates. In this study we investigated the effects of vanadium (IV) chloride in rats with experimentally induced diabet. For this purpose, serum glucose, HbA1c, insulin and lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL and VLDL) were examined.

28 male Sprague-Dawley albino rats were used in this study as animal material. Rats divided into four groups as control, vanadium. diabetic and diabetic+vanadium. All the animals in groups fed with standard food and water during the three week trial. To induce experimental diabetes; a single dose (60 mg/kg) of STZ were applied i.p. to rats in diabetes and diabetes+vanadium groups. After the formation of diabetes in diabetes +vanadium and vanadium groups, 0,3 mg/ml of vanadium (IV) chloride were added the rat's drinking water for three weeks. In the study however serum glucose, HbA1c, triglycerides, total cholesterol and LDL levels were found significantly lower in diabetic+vanadium group, the levels of serum insulin and HDL levels were found higher than the diabetic group,. No differences were determined between the two groups in VLDL levels.

In this study, the application of vanadium (IV) chloride in diabetic rats showed that vanadium acting as insülin analog lowering blood glucose and decreasing HbA1c levels and changing lipid profile. With the light of the data obtained from the study, it is considered that vanadium (IV) chloride can be used in the treatment of insulin resistance and diabetes in the following years.

2014, 47 pages

Keywords: Diabetes Mellitus, Sprague-Dawley rats, vanadium (IV) chloride, serum glucose, HbA_1c, insulin, lipid profile.

TEŞEKKÜR

Derslerimden tezimin yazılmasına kadar benimle ilk günden itibaren çok ilgilenen, bana yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen, sayın danışman hocam Doç. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR' a; yüksek lisans tezimin deney aşamasında eş danışmanlığı üstlenerek, deneyin yapılacağı laboratuvarı, kullanılan cihazları sağlayan ve deneklere yapılan operasyonları gerçekleştiren eş danışman hocam Yar. Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI' na; yüksek lisans öğrenimim boyunca benimle değerli bilgilerini paylaşan ve bana yol gösteren Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Hayatımın en önemli kişileri olan, benden maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda benim yanımda olan, bana sonsuz sevgilerini ve desteklerini sunan annem Seniha, babam Mahir'e; çok sevgili kardeşlerim Hafize-Mehmet ve Ebubekir'e ve adını burada sayamadığım katkısı olan herkese ayrıca şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma, Çankırı Karatekin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2012 / 04

Hatice Nur ER
Çankırı, Ocak 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....i
ABSTRACT.....ii
TEŞEKKÜR.....iii
SİMGELER DİZİNİ.....v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....vii
1. GİRİŞ.....1
2. KURAMSAL TEMELLER.....2
2.1 Diabetes Mellitus.....2
2.2 Diabetes Mellitusun Tarihçesi.....2
2.3 Pankreas.....3
2.4 Glikoz.....3
2.5 İnsülin.....4
2.6 Glikolize Hemoglobin (HbA1c).....5
2.7 Diabetus Mellitusun Laboratuvar Tanısı.....5
2.8 Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması.....6
2.9 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....8
2.10 Plazma Lipidleri ve Lipoproteinler.....9
2.10.1 Trigliseridler.....10
2.10.2 Kolesterol.....11
2.10.3 Lipoproteinler.....11
2.10.3.1 Şilomikronlar.....12
2.10.3.2 Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL).....12
2.10.3.3 Düşük dansiteli lipoprotein (LDL).....13
2.10.3.4 Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL).....13
2.11 İz Elementler.....14
2.11.1 Diabetes mellitusda iz elementler.....15
2.11.2 Vanadyum (V).....15
2.12 Amaç.....17
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....18
3.1 Materyal.....18
3.1.1 Deney hayvanı materyali.....18
3.2 Yöntem.....19
3.2.1 Glikoz düzeyinin ölçümü.....19
3.2.2 HbA1c hesaplama yöntemi.....19
3.2.3 İnsülin analizi.....20
3.2.4 Trigliserid ölçüm yöntemi.....20
3.2.5 Total kolesterol ölçüm yöntemi.....20
3.2.6 HDL ölçüm yöntemi.....21
3.2.7 VLDL ve LDL hesaplama yöntemi.....21
3.2.8 Kullanılan istatistik yöntemler.....21
4. BULGULAR.....22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....29
KAYNAKLAR.....34
ÖZGEÇMİŞ.....40

SİMGELER DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALL	Alloksan
Apo-B	Apolipoprotein B
BMOV	Bis maltolato okso vanadyum
DM	Diabetes Mellitus
ELİSA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSDA	N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin
IGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
IDL	Ara Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NGT	Normal Glikoz Toleransı
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PEG	Polietilenglikol
STZ	Streptozotosin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
V	Vanadyum
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VS	Vanadyum sülfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Proinsülin ve insülinin yapısı …….…....4
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz düzeyleri……..……..…24
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların HbA1c düzeyleri ……..... 24
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların İnsülin düzeyleri……..…..……..... 25
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların serum trigliserit düzeyleri……...……...…26
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların serum total kolestrol düzeyleri.....26
Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların serum VLDL düzeyleri……...…...….27
Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların serum LDL düzeyleri……....…28
Şekil 4.8 Deneme gruplarındaki ratların serum HDL düzeyleri.……..…28

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 WHO kriterlerine göre OGTT yorumu ……..…….....…….6
Çizelge 2.2 Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörler……..... ..9
Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri…...……22
Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, HbA1c, insülin ve lipid profili düzeyleri……..……..……...23

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (şeker hastalığı); karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, hiperglisemi ile karakterize, kronik bir hastalıktır. Dünyada ölüme sebebiyet veren hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaktadır. Son beş yıl içinde Türkiye'de diyabetin görülme sıklığı yüzde 3,5'den yüzde 6,9'a yükselmiştir (Anonim 2013).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, özellikle gelişmekte olan ülkelerde Tip II diyabetin neden olduğu hastalık ve komplikasyonlar toplum sağlığında önemli bir sorun oluşturmaktadır. Uzun tedavi gerektiren komplikasyonların meydana geldiği kronik bir hastalık olan diyabet, son 10 yıl içinde üç kat artış göstermiştir. Diyabetli hastalarda ölümlerin % 75-80'i koroner arter hastalığına, serebrovasküler hastalığa ve periferal damar hastalığına bağlı olarak meydana gelmektedir. Diabetes mellitusun hem insidensi hem prevalansı ileri yaşlarda artmaktadır (Rolo and Palmeire 2006). Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görülmektedir (Yenigün 1995).

Toplumda çok yaygın görülen bir hastalık olması sebebi ile, diyabet tedavisinde insüline alternatif olarak kullanılabilecek yeni maddeler ve bileşikler araştırılmaktadır. Son yıllarda vanadyum bileşikleri de diyabet tedavisi için denenmektedir. Yapılan çalışmalarla çeşitli vanadyum bileşiklerinin kan glikozunu düşürücü etki gösterdiği belirlenmiş olmasına rağmen (Goldfine *et al.* 2000, Cohen *et al.* 1995), literatürde vanadyum (IV) klorür ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada vanadyum (IV) klorürün diyabet üzerine olan etkisini göstermek amacı ile kan glikoz, insülin, HbA1c ve lipid profili düzeyleri incelenecektir.

2. KURUMSAL TEMELLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus kanda glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkar ve farklı tipleri vardır. Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar; polidipsi, polifaji ve poliüridir. Zaman içinde diyabette görülen hiperglisemi birçok hayati organda hasara, fonksiyon bozukluğuna ve yetmezliğe neden olmaktadır (Tanyeri 1996).

Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu Tip I ve Tip II diyabet olarak iki büyük kategoriye ayrılır. Tip I diyabet; pankreasın Langerhans adacıklarının β hücrelerinde otoimmün yıkım sonucu insülin salınımındaki eksiklik nedeni ile meydana gelirken, Tip II diyabet; oluşan insülin direnci sebebi ile insülin yanıtındaki yetersizliğe bağlı olarak oluşur. Bazı hastalarda ani kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (Watkins *et al.* 1996).

2.2. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diyabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden gelişmiştir (Sodeman 1992). Mısır uygarlığında, M.Ö. 1500 yılına ait Ebers papirüsünde diyabetten söz edilmektedir. Hippokrat, Galen, Bharadwajne Aterya adlı ünlü hekimlerin öğretileri "Charak Samhita" isimli tıp kitabında M.Ö. 600 yıllarında toplanmıştır. Burada "Madhumeh" adı verilen bir hastalık tarif edilmekte ve bu tarif bugünkü diyabet tanımına uymaktadır. M.Ö. 150 yılında, Kapadokya'da Areteus, ilk defa "diyabetes" adını kullanmıştır (Hatemi 1996, Yılmaz 1997). Milattan sonra 9. yüzyılda Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen "Diyabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus"u eklemiştir. 19. yüzyıl sonlarına doğru, Lacereaux diyabetin 2 klinik

formunu tanımlamıştır. 1869'da Paul pankreastaki Langerhans adacık hücrelerinin varlığını ortaya koymuştur. Oskar Minkowski ise 1889'da diyabetten sorumlu olan organın pankreas olduğunu bildirmiştir. İnsülinin keşfi Banting ve Best tarafından 1921 yılında yapılmıştır. Bozulmuş glikoz toleransı ve Diabetes mellitus tanı kriterleri ise WHO tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (Güner 2005, Kılıçdağı 2008).

2.3. Pankreas

Pankreas, hem dış salgı ve hem de iç salgı yapan bir bezdir. Dış salgı yapan kısmı bağırsak sindirimi ile ilişkilidir ve bağırsaktaki alkali ortamın sürdürülmesini sağlar (Yılmaz 1999). Pankreasın iç salgı yapan bölümü ise, Langerhans adacıkları adı verilen özel hücre kümelerinden oluşur. Langerhans adacıklarında dört farklı tipte hücre bulunmaktadır (Keeton and Gould 1999). Bunlar;

1) Alfa (α) hücreleri: Bunlar kan glikozunu yükselten glukagon hormonu salgılar.
2) Beta (β) hücreleri: Bu hücreler kan şekerini düşüren insülin hormonu salgılar.
3) Delta (δ) hücreleri: Somatostatin adı verilen hormonu salgılar.
4) Gama (γ) hücreleri: Bu hücreler pankreatik polipeptit hormonunu salgılar.

2.4. Glikoz

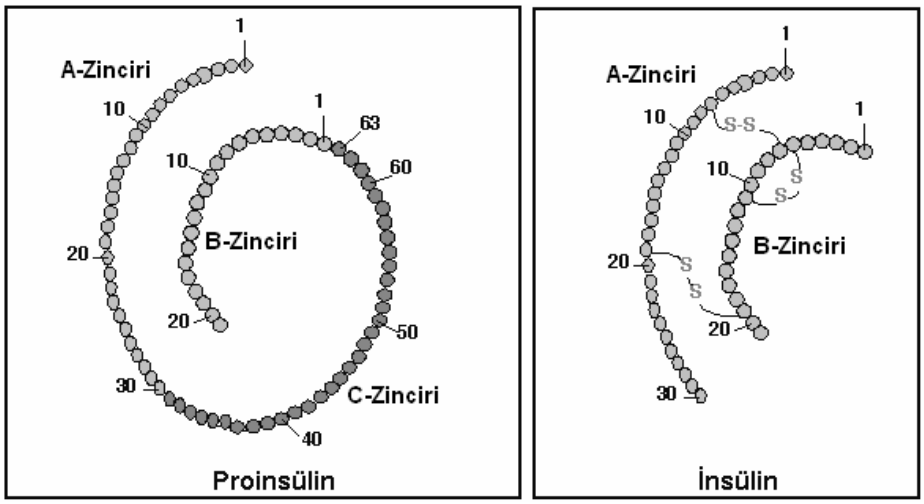
Glikoz insan vücudu için primer bir enerji kaynağıdır. Plazmada belli bir düzeyde sabit tutulması gerekir. Normal kan glikozu 70-110 mg/dl'dir. Arter kanında venöz kandan biraz daha yüksektir. Bu normal düzeyin sağlanması, çok karmaşık olan üretim ve tüketim yolları arası koordinasyona bağımlıdır. Kan glikoz düzeyleri sıkı bir hormon kontrolü altındadır (Cavallo *et al.* 1991).

İnsülin plazmadaki yüksek glikoz düzeyini düşürmeye çalışırken, glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, ACTH ve kortizol insüline ters etki yaparlar. Plazmadaki glikozun % 65'i besinlerle alınan ve barsaklardan emilen glikoz olup, % 30'u glikoneogenezle

aminoasitlerden, laktat ve gliserolden sentezlenir, % 5'i de glikogenoliz ile karaciğer glikojen depolarından sağlanır (Kobla and Volpe 2000, David 2005).

2.5. İnsülin

İnsülinin bilinen en önemli özelliği, organizmanın tek hipoglisemik etkili hormonu olmasıdır. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisini, kan glikoz seviyelerini düşürerek gösterir (Garber 2005). İnsülin 51 aminoasitli, üç adet disülfit köprüsü ile bağlanmış iki zincirden oluşan bir peptid yapıda bir hormondur. Başlangıçta bir ön-prohormon olarak, ardından bir peptidin atılması ile proinsüline dönüşür. Meydana gelen proinsülin golgi aparatında proteazların etkisi ile C peptid segmentini kaybederek, aktif insülin molekülünü oluşturur. İnsülin ve C-peptid, beta-hücresinde bulunan veziküllerde çinko iyonu ile depolanır (Dinçdağ 2011).



Şekil 2.1 Proinsülin ve insülinin yapısı (Garber 2005)

İnsülin glikozu fosfor ile bağlayarak, hücre membranından taşınmasını kolaylaştırır. Böylece glikozun hücre içine alınmasını ve kullanılmasını sağlar. Bu etkisini glukokinaz, fosfofruktokinaz ve piruvat kinaz gibi glikoliz enzimlerini aktive ederek gösterir. Glikoz fosfatlandığı zaman glikoz-6-fosfat haline dönüşür, bu şekilde plazma membranını geçemez. Böylece insülin etkisi ile kan glikoz seviyesi düşer. İnsülin lipojenik bir hormondur. Lipolitik hormonların (epinefrin, glukagon), cAMP düzeyleri

ve lipaz aktivitesini azaltarak lipolizi engeller. Bu sayede serbest yağ asitlerinin miktarı azalır ve dolayısı ile karbonhidrat metabolizmasına katkıda bulunur (Garber 2005).

2.6. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

HbA1c, hemoglobin molekülünün beta zincirinin amino terminal grubuna glikoz molekülünün kimyasal olarak bağlanması sonucu oluşur (Yeğin ve Tomris 1996). Bu glikolizasyona uğramış hemoglobin yani HbA1c miktarı, serum glikoz düzeyine ve eritositlerin yarı ömrüne bağlı olarak değişir. HbA1c diyabet tanısında önemli bir kriterdir (Zilan ve Karagül 2002).

Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 2-3 ay olduğundan, HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glikoz düzeyini gösterir. Ancak bilinmelidir ki, HbA1c son haftalardaki glikoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glikoz düzeyi HbA1c'nin % 50'sini oluştururken 60-120. günler % 25'ini, 30-60. günler diğer % 25'ini oluşturur. Uzun süreli hiperglisemiler HbA1c düzeyinde artışa neden olur (Zilan ve Karagül 2002).

2.7. Diabetus Mellitus'un Laboratuvar Tanısı

WHO'ya göre günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın kan glikoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji ve ani zayıflama gibi diyabet semptomlarının oluşu ile diyabet tanısı konulabilir (Yalçın 2004, Karayalçın 2007).

Ayrıca açlık kan glikoz düzeyi en az bir hafta içerisinde iki kez 140 mg/dl veya üzerinde bulunursa, Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak diyabet tanısı kesinleştirilir (WHO Experts Report 1985).

Çizelge 2.1 WHO kriterlerine göre OGTT yorumu

Kan Glikoz Düzeyi (mg/dl)	Normal Glikoz Toleransı (NGT)	Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)	Diabetus Mellitus (DM)
Açlık	< 110	< 140	≥ 140
2 saatlik	< 140	140-199	≥ 200

2.8. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes mellitus için WHO'de kabul gören ve 1985 yılında son şekli verilen bir sınıflandırma yapılmıştır (Yenigün 1995). Bu sınıflandırmada diyabet üçe ayrılmıştır:

1. Tip I Diabetes mellitus (İnsülin bağımlı)
2. Tip II Diabetes mellitus (İnsülin bağımlı olmayan)
3. Gestasyonel Diabetes mellitus

Tip I Diabetes Mellitus : Tip I diyabet pankreasın Langerhans adacıklarının β-hücrelerinin otoimmun olarak tahrip olmasından kaynaklanır. β-hücrelerinin tahrip olması sonucu bu hücrelerden insülin salgılanamamakta ve doğal olarak da glikozun hücrelerin içine girişine aracılık eden bu hormonun yokluğundan kaynaklanan bir hiperglisemi oluşmaktadır. Bu yüzden Tip I diyabetin diğer bir adı da "insüline bağımlı diyabet"tir. İnsülin olmadan glikoz kas, yağ ve karaciğer hücrelerine giremez. Bu nedenle hücresel enerji ihtiyacı yağlardan karşılanmaya başlar (Murray *et al.* 1996, Chausmer 1998, Jain and McVie 1999).

Bu tip diyabet genellikle çocuklarda ve gençlerde görüldüğü için "Jüvenil diyabet" adını alır. Bu tip şeker hastalığının tüm diyabetliler içerisindeki oranı yaklaşık %10 dur. Tip I diyabet immunulojik olarak beta hücrelerinin % 90'ı harap olduktan sonra ani olarak başlar (Rolo and Palmeire 2006). Polidipsi, poliüri, kilo yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgulardandır. İnsülin yokluğunda, yağ yıkımlanması artarken buna paralel olarak serbest yağ asitlerinin özellikle asetoasetik asit ve β-hidroksibutirik asit gibi ketoasitlere dönüşümü de artar (Murray *et al.* 1996). Hipergliseminin kontrol altına

alınamaması ve ketoasitlerin birikmesi sonucu oluşan metabolik ketoasidoz, daha sonraki durumlarda diyabetik komayla hatta ölümle sonuçlanabilir (Murray *et al.* 1996, Chausmer 1998, Quinn 2002). Tip I diyabetli tüm hastalarda diyet ve antidiyabetik ilaçlara yeterli cevap alınamaz ve olguların büyük kısmı insülin tedavisine mutlak ihtiyaç duyarlar (Karayalçın 2007).

Tip II Diabetes Mellitus : Tip II diyabet pankreastan kana verilen insülinin vücutta yeterince etki gösterememesi sonucu ortaya çıkar. Şeker hastalarının % 90'ını Tip II diyabet oluşturur, değişik derecelerde insülin yetmezliği ve insülin direnci ile karekterizedir. Periferik dokularda (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glikoz tutulumu azalmıştır. Ketoasidozun nadiren görüldüğü hastaların büyük bölümü klasik diyabet belirtileri ortaya çıkana kadar yıllarca tanı konmadan yaşarlar. Bu tip hastalarda bazen de uzun süren hiperglisemi durumunun pankreasdaki insülin salgılayan β-hücrelerinde tahribata neden olmasına bağlı olarak, hipoinsülinemiden kaynaklanan bir hiperglisemi söz konusudur. En sık görülen diyabet tipidir. Tip II diyabet hastalığının görülme sıklığı, tüm diyabet vakaları içinde %90'dır (Yenigün 1995, Nayak and Bhaktha 2005, Rolo and Palmeire 2006).

Tip I diyabete göre, Tip II diyabette daha fazla genetik yatkınlık vardır. Tip II diyabet gelişiminde vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olması, ailede diyabet ve/veya gestasyonel diyabet öyküsünün bulunması risk faktörü olarak kabul edilir. Hastalar çoğunlukla obez ve fiziksel açıdan inaktiftir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Polidipsi, poliüri ve polifaji gibi şikayetlerden ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar ortaya çıkar (Yalçın 2004, Karayalçın 2007).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik Diyabeti-GDM) : Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında veya hamilelikten önce başlayarak ilk kez gebelik dönemi sırasında fark edilen, gebede karbonhidrat metabolizması ile ilgili bir sorundur. Gebelik dönemi sırasında salgılanan pek çok hormon kan şekerinin yükselmesi yönünde rol oynamaktadır. Özellikle plasentadan (eş kısmından) salınan steroid yapısındaki hormonlar, kan şekerinin düşmesi için uğraşan insülin hormonuna karşı bir etki ile kan şekerini yükseltmektedir (Sağlıkdanış 2008).

Gebelik diyabetinde insülin salınımında veya salınım sonrasında bir takım problemler vardır ve bu şekilde kan glikoz seviyelerinde yükselmeler gözlenmektedir. Hamilenin kan şekerindeki artışlar anne karnındaki bebeğin de kan şekerini yükseltir (hiperglisemi). Kan şekeri yükselen fötusta reaktif olarak salgılanan insülin hormonu bebeğin anne karnındayken normalden daha fazla gelişmesine (makrozomik fötus) ve iri bebeklerin doğmasına neden olur (Toprak 2006).

2.9. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin etkisiyle, doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin oluşması sonucu gelişen komplikasyonlar akut ve kronik olarak meydana gelir. Tip I diyabetli hastalarda akut komplikasyonlara daha sık rastlanırken, Tip II diyabeti olan hastalarında ciddi kronik komplikasyonlar görülür. Akut metabolik komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz ve ketoasidoz koması, hiperozmolar nonketotik koma, laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi komasıdır (Aladağ 2008).

Diyabetik ketoasidoz karaciğerde, yetersiz insülin ve karşıt hormonların aşırı salınımı nedeniyle keton cisimlerinin yapımının ve bunun sonucunda plazmada keton cisimleri konsantrasyonunun artması sonucu meydana gelir. Özellikle Tip I diyabetli hastalarda, enfeksiyon sonucu veya insülin enjeksiyonunun atlanması sonucunda ortaya çıkar. Diyabetin organ ve sistemlerde oluşturduğu değişikler ise diyabetin kronik

komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılır (Kurt vd. 2004, Dal vd. 2006).

Tip II diyabette nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülür. Ayrıca miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığı gibi makrovasküler hastalıklara da eğilim artar ve bu makrovasküler hastalıklar, Tip II diyabeti olan kişilerin esas ölüm sebebidir. Bu komplikasyonlar, diyabetin bozulmuş glikoz toleransı döneminde başlar. Diyabetin ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırdığı bilinmektedir. Bu da diyabetik bireylerde aterosklerozun, diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve diyabetiklerin ölüm sebeplerinin başında gelmesini izah etmektedir (Okutur vd. 2008).

Çizelge 2.2 Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörler (Tahmiscioğlu 2008)

A) Diyabete özgü faktörler	**B)** Yaşam şekli ile ilgili faktörler	**C)** Genetik faktörler
- Metabolik kontrol - Hiperinsülinemi - Cinsiyet farkının kalkması - Spesifik diyabetik anjiopati - D.nefropati ve hipertansiyon	- Diyet (aşırı yağlı ve tuzlu beslenme biçimi) - Sigara, alkol kullanımı - Sedanter hayat	- Kalıtımsal hastalık riski - Hipertansiyon, hiperlipidemi vb. - Irksal ve bireye ait duyarlılık - Olası aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık

2.10. Plazma Lipidleri ve Lipoproteinler

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidlerdir. Bu lipidler yalnız başına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınamayan bileşiklerdir. Plazmada, özel apoproteinler ile birleşerek oluşturdukları çözünmüş lipoprotein (lipid-protein kompleksi) partikülleri halinde bulunurlar (Champe and Harvey 1994).

Besinlerle alınan lipidler midede değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçerler, burada safra tuzlarının yardımıyla emülsiyon haline gelirler. Pankreastan salgılanan lipaz etkisiyle kolaylıkla hidrolize olurlar ve ince bağırsak lümeninden emilirler (Ginsberg 2001). İnce barsaklardan emilen mono-, di- ve tri-açilgliseroller yağ asitleriyle değişik işleme tabi tutulurlar. 10 karbondan daha kısa zincirli yağ asitleri vena porta ile karaciğere gönderilirler daha uzun olanlar ise serbest yağ asidi veya triaçilgliseroller olarak şilomikronların yapısında yer alırlar ve dolaşıma verilirler. Absorbe olan safra asitleri dolaşıma girmeyerek vena portayla karaciğere gelir, rejenere olur ve tekrar safra ile duodenuma aktarılırlar. Kanda en çok bulunan lipidler serbest ve total kolesterol, fosfolipidler ve trigliseridlerdir (Ulukaya 1998).

2.10.1. Trigliseridler

Trigliseridler, gliserol ile 3 tane yağ asidinin ester bağ ile birleşmesinden oluşur (Mayes 1990). Yağ dokusu depolarının % 95'ini oluştururlar ve plazmada bulunan gliserol esterlerinin en büyük bölümüdürler (Champe and Harvey 1994). Sindirimleri duodenum ve proksimal ileumda gerçekleşir. Lipaz ve safra asidlerinin etkisi ile gliserol ve yağ asidlerine hidrolize olurlar. Emilimden sonra tekrar sentezlenirler ve kolesterol ve apolipoproteinlerle birleşerek şilomikronları meydana getirirler (Turunç ve Aşkar 2008). Trigliseritler plazmada, çoğunluğu şilomikron formunda ve VLDL ile taşınırlar. LDL ve HDL'de küçük miktarlarda bulunurlar (Alasonyalılar 2008).

Şilomikronlar lenfatik sistemde ductus thoracicus yolu ile taşınırlar ve jugular ven aracılığı ile sistemik dolaşıma taşınırlar (Champe and Harvey 1994). Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemiye oranla daha az anlamlı risk faktörü olarak görülse de erken ateroskleroz gelişimi ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Mackness *et al.* 1991).

2.10.2. Kolesterol

Kolesterol hayvanlarda en yaygın bulunan steroldür ve 27 karbon atomundan oluşur. Karaciğer, bağırsak, adrenal korteks, yumurtalıklar ve testisler vücudun kolesterol havuzuna en büyük katkıyı yapmasına rağmen, tüm vücut dokuları tarafında sentezlenir (Champe and Harvey 1994). Dokularda ve plazma lipoproteinlerinde ya serbest kolesterol halinde veya uzun zincirli yağ asidi ile birleşmiş şekli olan ester kolesterol halinde bulunur. Birçok dokuda kolesterol asetil CoA'dan sentez edilir ve sonunda vücuttan safra içinde, kolesterol veya safra tuzları şeklinde atılır (Turunç ve Aşkar 2008).

Vücutta belli sayıda bir grup işleve sahiptir. Bütün hücre zarlarının bileşenidir. Kortikosteroidler, seks hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi diğer steroidlerin ön maddesidir (Champe and Harvey 1994). Membranların ve plazma lipoproteinlerinin dış tabakasının gerekli bir bileşenidir. Ayrıca lipoproteinler, membranlarda ve diğer lipoproteinlerde bulunan kolesterol ile kolayca dengeye giren serbest kolesterolü de dolaşımda taşır (Vance 1985). Ester kolesterol, kolesterolün birçok dokuda bulunan depo şeklidir. LDL, kolesterol ve kolesterol esterinin birçok dokuya alınmasında aracı rol oynar. Serbest kolesterol dokulardan HDL aracılığı ile ayrılır ve safra asitlerine dönüştürülmek üzere karaciğere taşınır (Turunç ve Aşkar 2008).

2.10.3. Lipoproteinler

Lipoproteinler, nötral lipid çekirdek (triaçilgliserol veya kolesterol esterleri) ve bunun çevresinde apoproteinler, fosfolipid ve serbest kolesterolden ibaret bir kabuktan oluşur (Nelson and Cox 2000). Apoproteinler, lipoproteinlerin vücutta taşınmaları, dağılmaları ve metabolize edilmelerinde kritik bir öneme sahiptirler. Lipoprotein partikülündeki lipid ve apoprotein molekülleri stabil bir kompleks oluştururlar. Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farkı gösteren çeşitli tipleri belirlenmiştir, bunlar apo A-I, A-II, A-III, Apo B 48, Apo B 100, Apo C-I, C-II, Apo D ve Apo E'dir. Vücutta lipoproteinlerin hücreler arasında taşınmasında ve hücrelere alınmasında en önemli rolü oynayan apoprotein Apoprotein B (Apo-B)'dir (Champe and Harvey 1994).

Lipoproteinler lipidleri plazmada taşınırken çözünür tutmak ve kendilerinin lipid içeriklerini dokulara verebilmek için etkili bir mekanizma yürütürler. Plazmada yoğunlukları, molekül ağırlıkları, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranlarına göre 5 tip lipoprotein molekülü bulunmaktadır (Nelson and Cox 2000).

2.10.3.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar ince bağırsak epitel hücreleri tarafından üretilirler ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşırlar. %84 kadarını trigliseridler ve %5'e yakın bir kısmını kolesterol oluşturur. Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan en büyük moleküllü lipoproteinlerdir. Yemeklerden sonra incebarsak mukozasından absorbe edilen kolesterol ve trigliseridlerin, Apo-B 48 ile birleşmesi ile oluşur (Neil and Conrad 2001).

Periferik dokulardaki kapillerlerin endoteline yerleşmiş olan lipoprotein lipaz tarafından trigliserid kısımları koparılır ve gliserol ile serbest yağ asitlerine ayrıştırılırlar. Geriye şilomikron kalıntısı kalır ve bu da karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir (Champe and Harvey 1994).

2.10.3.2. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

VLDL karaciğerde sentezlenen, trigliserid içeriği zengin bir lipoproteindir. Trigliserid ve kolesterolün taşınmasından sorumludur. Yapısında % 85-90 lipit (%50 trigliserit, %25 kolesterol ve %15 fosfolipid) ve %10-15 protein bulunur (Başkal ve Erdoğan 1989). Fonksiyonel açıdan Apo B-100 en önemli apolipoproteinidir (Schaefer 1984)

VLDL'nin yapısında bulunan trigliserit ve fosfolipit endoplazmik retikulumda sentezlenir. VLDL, dolaşımdaki diğer lipoproteinlerle apolipoproteinlerini değiştirir ve lipoprotein lipaz ile hidrolize olarak, yapısında bulunan trigliseridlerin bir kısmını adipoz dokuya bırakır. Böylece küçülerek dansiteleri artar ve ara dansiteli lipoproteine (IDL) dönüşür (Schaefer 1984). IDL eşit miktarda kolesterol ve trigliserit içerir ve

majör lipoproteinleri Apo B ve E ‘dir. Bunların bir kısmı karaciğer hücre membranındaki Apo E reseptörleri sayesinde içeri alınarak düşük dansiteli lipoproteine (LDL) dönüşür (Champe and Harvey 1994).

2.10.3.3. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

LDL plazmada bulunan başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklasık %70’ i LDL’de bulunur. Yapısının %75’ i lipid ve %25’ i proteinden oluşur. Temel apolipoproteini Apo B-100’dür. LDL kolesterolün membran ve steroid hormonların sentezinde kullanılmak üzere ekstrahepatik dokulara taşınmasında görevlidir (Stein and Myers 1994). Ekstrahepatik dokular, LDL’nin Apo B-100’nü tanıyan spesifik yüzey reseptörlerine sahiptirler. Apo B-100’ü tanıyan reseptörler, kolesterol ve kolesterol esterlerinin dokular tarafından alınmasına aracılık ederler (Altınışık 2006).

Bütün hücreler kolesterol sentezleyebilir. Bununla beraber, LDL'de birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır. LDL’ nin yaklaşık %75’ i karaciğer parankim hücreleri tarafından alınmaktadır. Diğer birçok doku da küçük miktarlarda LDL almaktadır. Karaciğer aldığı kolesterolü membran biyosentezi için, VLDL biyosentezi için, safra asidi yapımı için kullanabilir. Adrenal, ovaryum ve testisler hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre tamiri ve proliferasyonunda kullanırlar (Nelson and Cox 2000).

2.10.3.4. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)

HDL karaciğer ve ince bağırsak duvarında sentezlenir. Yapısında yaklaşık %50 lipid ve %50 protein içerir (Altınışık 2006). En küçük molekül ağırlığına sahip olan lipoproteindir. HDL’nin başlıca apolipoproteinleri Apo A1 (%65), Apo A2 (%25) ve daha küçük miktarlarda Apo C ve Apo E’dir. Plazmadaki kolesterolün %20-25’ini taşırlar. HDL’ler trigliseridlerin ve kolesterolün plazmadan temizlenmesinde (klerensinde), kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve

metabolizmasında önemli rol oynarlar (Nelson and Cox 2000). HDL'ler yoğunluklarına göre 3'e ayrılır. HDL 1, kolesterolden zengin diyet alan insanlarda ve deney hayvanlarında görülür ve ateroskleroz oluşmasını hızlandırır. HDL 2 ve HDL 3 ise HDL'nin, plazmanın lipidlerden temizlenmesi görevinden sorumludur (Smith *et al.* 2007).

Düzenli egzersiz yapanlarda veya sürekli alkol alanlarda HDL düzeyinin yükselir. Sigara içme, obesite, diyabet, hareketsiz yaşam, hipertrigliseridemi, genetik faktörler (primer hipoalfalipoproteinemi gibi), androjenler, anabolik steroidler, androjenik yan tesirli progesteronlar (bazı kombine oral kontraseptif haplar gibi) ve beta adrenerjik blokörler HDL düzeyini azaltır (Champe and Harvey 1994).

2.11. İz Elementler

İz elementler doğada çok az bulunmalarına karşın yaşamın sürdürülmesi, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (Güneral 1985). İz elementlerin hücre metabolizmasındaki fonksiyonları çok çeşitli olup, asit-baz dengesi, vücut sıvı ve dokularının ozmotik basıncı, membran geçirgenliği, doku hassasiyetinin oluşumu, sinir impuslarının iletimi, hormon ve enzimlerin kendilerine özgü fonksiyonlarının gerçekleştirmesi, büyüme ve hayvansal üretim ile canlının yaşam fonksiyonlarının yerine getirilmesinde son derece önemlidir. Bunların insan vücudundaki oranı % 0,01'den daha az olmasına rağmen, organizmada pek çok önemli fizyolojik işlevde süreklilik için mutlaka bulunması gereklidir. Bu mineraller, enzim sistemlerinde anahtar rol oynar. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri; enzimlerle yönetilen metabolik olaylarda aktivasyon azalmasına neden olur (Harshita *et al.* 2000).

Beslenmede esansiyel olan iz elementler; magnezyum (Mg), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr), kalay (Sn), selenyum (Se), manganez (Mn), kobalt (Co), nikel (Ni), vanadyum (V) ve florur (F)' dür. Her birinin eksikliği ve fazlalığı söz konusu olduğunda değişik klinik bulgular gelişir. Bu elementler organizmaya yeteri kadar

alınmadıkları zaman bir takım metabolik bozukluklar görülür. Bu elementlerin yokluğunda yaşam mümkün değildir (Mertz 1987). İz elementlerin organizmada etkin olduğu tek ve en önemli olay büyüme ve gelişmedir (Güneral 1985, Harshita *et al.* 2000).

2.11.1. Diabetes Mellitus'da iz elementler

Diabetes mellitusda iz element ve inorganik bileşiklerin metabolizmasının etkilendiği bildirilirken bunun nedeni henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (Godeny *et al.* 1986). Birçok enzim sisteminin esansiyel bileşeni olan çinko (Zn) ve bakır (Cu) DM'de sıkça araştırılmaktadır. Zn insülin fizyolojisine doğrudan katılan bir elementtir (Kinlaw *et al.* 1983) ve insülinin depo ve salgılanması için gereklidir (Mooradian and Morley 1987). Diyabette Cu metabolizmasının değiştiği de belirtilmiştir. Ancak glikoz homeostazında bakırın rolü yeterince açıklanamamıştır (Walter *et al.* 1991). Büyükleblebici ve Karagül (2012) yaptıkları çalışmada deneysel olarak Tip II diyabeti oluşturulan ratlara krom (Cr) vererek kromun karbonhidrat ve lipid metabolizmasına olan etkilerini araştırmışlar ve kromun diyabetik ratlarda kan glikoz ve kolesterol seviyelerini azalttığını, insülin düzeyini ise arttırdığını belirlemişlerdir. Diyabetik hastalarda eser elementlerin nasıl bir etkisi olduğuna dair çalışmalar henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte vanadyumun normal karbonhidrat metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Nakai *et al.* 1995).

2.11.2. Vanadyum (V)

Vanadyum (V) hayvanlar için gerekli olan iz elementlerden biridir, ancak insanlar için bu mikro besinin önemi henüz tam olarak belirlenememiştir. Vanadyumun molekül ağırlığı 50,9 akb olup, atom numarası 23'tür ve periyodik tabloda 5 B grubunda yer alır. Bir geçiş elementi olduğundan birçok valans durumlarında (-3, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5) bulunabilir (Ullmann 2007).

V gıdalarda düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen (<1 ng/g), populasyonun büyük bir kısmı için gıdalar temel alım kaynağıdır. Memelilerin büyüme ve gelişmesi için az miktarda vanadyum gereklidir (Bishayee *et al.* 2010). V mantar, deniz ürünleri, soya fasulyesi, bazı tahıllar, mısır gevreği, maydanoz, yeşil fasulye, havuç, yulaf, lahana gibi birçok besin kaynağında bulunur. Aynı zamanda ayçiçeği, mısır, aspir ve zeytinyağı da V bakımından zengindir. İnsanın günlük alınımı 10-60 µg arasında değişebilir. İdrarda biyolojik yarılanma ömrü 20-40 saat olup hızla böbrekler yoluyla uzaklaştırılmaktadır (Taş ve Dirican 2003).

Biyolojik sistemlerde vanadyum daha çok vanadat (+5) ve vanadil (+4) formunda bulunmaktadır. Plazmada vanadyum her iki değerlikte de bulunabilir. Plasmada vanadatın vanadile dönüşümü, glutatyon gibi indirgeyicilerin yardımı ile olur. İyonlar transferrin ve albumin ile konjuge olur ve hızla dokulara girerler (Nechay 1984; Bishayee *et al.* 2010). Genelde vanadyum bileşiklerinin toksisitesi düşüktür, ancak beş değerli bileşikler oldukça toksiktir. Vanadyum bileşiklerinin toksik etkilerinin çoğu sistemik toksisiteden ziyade üst solunum yolları ve gözlerin lokal irritasyonu şeklindedir. En sık görülen yan etkinin ise diyare olduğu bildirilmiştir (Goldfine *et al.* 1995).

Alınan vanadyumun çoğu midede katyonik vanadile (VO_2^+) dönüşür ve duodenumdan bu formda geçer. İnsan vücudundaki total vanadyum havuzunun 100-200 µg civarında olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık % 90'ı proteinlere (özellikle transferrine) bağlı olarak bulunur. Temel depo yeri kemik olmasına karşın, böbrek ve karaciğerde de depo edilir (Barceloux 1999, Anonymous 2009).

Vanadyum diş ve kemik gelişimi için gereklidir. Mide ve yemek borusu hastalıklarına karşı koruyucudur. Ayrıca kansere karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Taş ve Dirican 2003). V biyolojik sistemlerde birçok önemli role sahiptir. Kan damarlarında kolestrolün oluşumunu engellemeye yardımcı olur. Ayrıca lipolizin inhibisyonu yoluyla lipid metabolizmasına da etki eder. Çok sayıda enzimin yapısında bulur, çeşitli ikincil habercinin fonksiyonlarını düzenler. Ayrıca yüksek tansiyonu düşürücü, obesite karşıtı,

hemoglobin ve miyoglobinin oksijen bağlamasını arttırıcı ve diüretik etkisi olduğu da belirlenmiştir (Bishayee *et al.* 2010).

Vanadyum karbonhidrat metabolizmasını glikoz taşınması, glikolizis, glikoz atımı ve glikojen sentezini kapsayarak birçok açıdan etkilemektedir. Vanadyumun insülin benzeri etkisi ilk kez 1980 yılında ortaya konmuştur (Fawcett *et al.* 1996). Çeşitli çalışmalarda insülinin ya direkt ya da indirekt yoldan vanadyumun tutulmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Heyliger *et al.* 1985, Duckworth *et al.* 1988).

Vanadyumla ilgili olarak insan ve hayvanlarda yapılmış olan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile vanadyumun farmakolojik dozlarda kullanılmasının insülin benzeri etki gösterdiği ve artan insülin direncinin tirozin fosfataz enziminin vanadyumu inhibe etmesi yolu ile meydana gelebileceği bildirilmiştir (Shamberger 1996). Bunun yanında vanadatın insülin benzeri etkinliğinin organizmada vanadil formuna dönüşmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Legrum 1986). Ayrıca vanadilin vanadata göre 6-10 kat daha az toksik olduğu bildirilmiştir (Anonymous 2009). Bu nedenle konuyla ilgili son yıllarda yapılan araştırmalarda vanadat yerine vanadil kullanılmıştır (Ramanadham *et al.* 1989).

2.12. Amaç

Diyabette eser elementlerin etkisi ile ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Vanadyum bileşiklerinin karbonhidrat metabolizmasına olan etkisi hala bir araştırma konusudur. Fawcett *et al.* (1996), vanadat (+5) iyonunun hücre içinde daha az toksik olan vanadil (+4) formuna geçtiğini ve insülin benzeri etki gösteren formun vanadil iyonu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile Tip II diyabet oluşturulan ratlarda, vanadyum (IV) klorürün kan glikoz, insülin, HbA1c ve lipid profili üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma vanadyum (IV) klorürün diyabet üzerine olan etkisinin araştırılması bakımından da bir ilki oluşturacaktır. Böylece diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesine de katkı sağlanmış olacaktır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deney hayvanı materyali

Bu çalışmada 12-14 haftalık 28 adet 380-440 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Ratlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22±2^{o}C'deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem ile ad libitum olarak beslendi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar sayısı: 2012/03-03).

Ratlar 3 gün su ve standart rat yemi ile adaptasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda glukometre (One Touch Lifescan, America) ile başlangıç açlık kan şekerleri değerleri ölçüldü, vücut ağırlıkları tartıldı. Daha sonra ratlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu: Bu grup 4 haftalık deneme boyunca standart yem ve su ile beslendi.

2. Vanadyum klorür grubu: Bu gruba 4 haftalık deneme boyunca günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak rat başına 0,3 mg/ml vanadyum (IV) klorür (Sigma) olacak şekilde içme sularına eklendi.

3. Diyabet grubu: Bu gruptaki hayvanların her birine diyabet oluşturmak için önce 60 mg/kg STZ i.p. olarak uygulandı. Enjeksiyondan 7 gün sonra kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzeri olarak ölçülen ratlar diyabetik olarak kabul edildi.

4. Diyabet + Vanadyum grubu: Bu gruptaki hayvanların her birine diyabet oluşturmak için önce 60 mg/kg STZ (Sigma) i.p. olarak uygulandı. Enjeksiyondan 7 gün sonra kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzeri olarak ölçülen ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Diyabet oluşumunu takiben her birine içme sularına rat başına 0,3 mg/ml vanadyum (IV) klorür eklendi.

Çalışmada şeker hastalığının oluşumu; ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikoz düzeyinin glukometre (One Touch Lifescan, America) kullanılarak ölçülmesi ile belirlendi. 4 haftalık çalışma periyodunun sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, genel anestezisi altında serum tüplerine kan alındı. Alınan kanlar 2500 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek, serumları çıkarıldı. Elde edilen serum örnekleri – 80 ^{0}C'de analizleri yapılana kadar saklandı.

Çalışmada kan glikoz, HbA1c ve lipid profili düzeylerinin analizinde spektrometrik yöntemler kullanıldı. İnsülin düzeyleri ise ELİSA ile belirlendi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Glikoz düzeyinin ölçümü

Kan glikoz düzeylerinin ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

Glikoz düzeyinin ölçümü; glikozun, glikoz oksidaz enzimi katalizörlüğü ile glikonik asit ve H_2O_2'ye okside edilmesi esasına dayanır. H_2O_2 kromojen peroksidaz enziminin etkisi ile renkli bir bileşiğe oksitlenir. Bu bileşik H_2SO_4 etkisi ile kalıcı kırmızı renk alır. Ölçüm 540 nm'de kolorimetrik olarak yapılır.

3.2.2. HbA1c hesaplama yöntemi

Kan HbA1c düzeylerinin ölçümü, immunotürbidimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Tam kan örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

3.2.3. İnsülin analizi

Serum insülin düzeyi analizi ticari rat kiti (Insülin Coat-A-Count kit, Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.4. Trigliserid ölçüm yöntemi

Trigliserid ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

Trigliserid düzeyinin ölçümü, lipoprotein lipaz tarafından trigliseridlerin gliserol ve yağ asidlerine dönüşümü izleyen, gliserol kinaz, gliserol fosfat oksidaz ve peroksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda gerçekleşir. Hidrojen peroksit, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile etkileşerek pembe bir ürün oluşturur. Rengin yoğunluğu trigliserid konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak 505 nm'de belirlenir.

3.2.5. Total kolesterol ölçüm yöntemi

Total kolesterol ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

Total kolesterol düzeyi, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenir. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi etkisiyle serbest kolesterol ve yağ asitlerine ayrılır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle kolest-4-en-3-on ve hidrojen perokside çevrilir. Hidrojen peroksit, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve fenol ile etkileşerek pembe renkli bir ürün oluşturur. Rengin yoğunluğu kolesterol konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak 505 nm'de belirlenir.

3.2.6. HDL ölçüm yöntemi

HDL ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

HDL düzeyi, polietilenglikol (PEG) kolesterol esteraz ve PEG kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenir. PEG ile modifiye edilmis kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz lipoprotein fraksiyonlarına karsı selektif katalitik aktivite gösterir. Kolesterol esterleri, PEG kolesterol esteraz enzimi etkisiyle serbest kolesterol ve yağ asidlerine ayrılır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle D4-Kolestenon ve hidrojen perokside çevrilir. Hidrojen peroksid, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HSDA) ile etkileşerek pembe mavi renkte bir bileşik oluşturur. Rengin yoğunluğu HDL konsantrasyonuyla direkt orantılıdır ve spektrofotometrik olarak 600 nm'de belirlenir.

3.2.7. VLDL ve LDL hesaplama yöntemi

Serum VLDL ve LDL düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.
VLDL= Trigliserid/5
LDL= Total Kolesterol – [(HDL) + (Trigliserid/5)]

3.2.8. Kullanılan istatistik yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS 13.0" paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar student t test kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar $X \pm S_e$ olarak verildi. $P<0,05$ ve altı istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneysel olarak streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda, vanadyum (IV) klorürün kan glikoz, insülin, HbA1c ve lipid profili üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanan bu çalışmada, 21 günlük deneme süresi boyunca kullanılan deney hayvanları haftalık olarak tartılarak, deney hayvanlarının haftalık beden ağırlığı düzeyleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri

Beden ağırlıkları (g)	**Kontrol Grubu n=7**	**Vanadyum Grubu n=7**	**Diyabet Grubu n=7**	**Diyabet+Vanadyum Grubu n=7**
0. Gün	400±14	392±12	405±10	402±13
7. Gün	$424±11^{a}$	$434±13^{a*}$	$378±15^{b*}$	$389±14^{b*}$
14. gün	$437±10^{a*}$	$446±15^{a*}$	$367±11^{b*}$	$385±16^{c*}$
21.gün	$445±12^{a*}$	$452±10^{a¶}$	$330±14^{b¶}$	$360±12^{c¶}$

$^{a, b, c}$: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir
*,¶: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir

Çalışmada 21 günlük deneme süresinin sonunda, diyabet grubu ve diyabet+vanadyum grubunda ratların beden ağırlıklarında azalma olduğu belirlenmiştir. Diyabet grubunda bulunan ratların beden ağırlıklarındaki azalma, diyabet+vanadyum grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur. Diyabet grubu ve diyabet+vanadyum grubundan farklı olarak, kontrol grubu ve vanadyum grubunda ise deneme süresi sonunda beden ağırlık artışı gözlenmiştir ve iki grup arasında beden ağırlık artışı bakımından istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

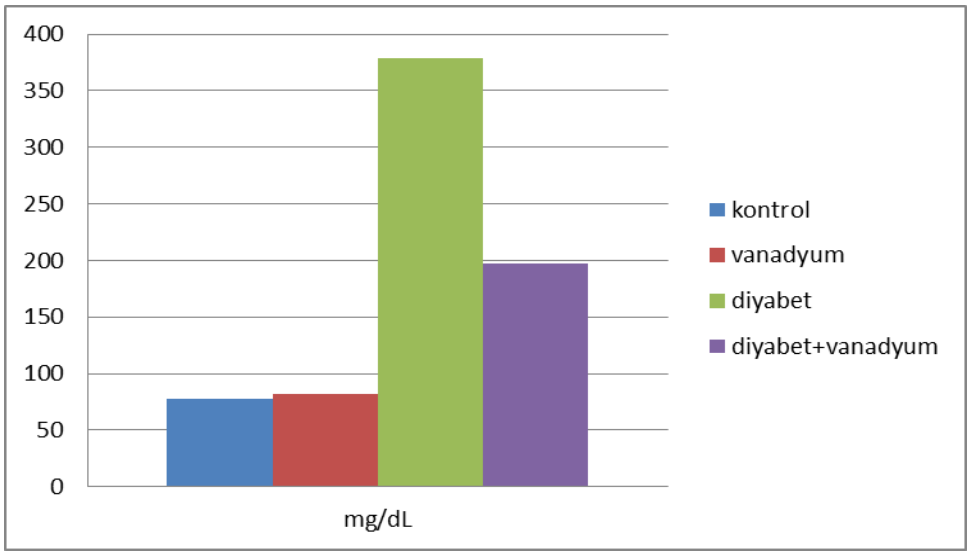
Deneysel diyabet oluşturulan ve vanadyum (IV) klorür uygulanan ratların kan glikoz, HbA1c, insülin ve lipid profili (Trigliserit, Total kolesterol, VLDL, LDL, HDL) düzeyleri Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, HbA1c, insülin ve lipid profili düzeyleri

Parametreler	**Kontrol Grubu n=7**	**Vanadyum Grubu n=7**	**Diyabet Grubu n=7**	**Diyabet+ Vanadyum Grubu n=7**
Kan Glikoz Düzeyi (mg/dL)	78.2±8.73[a]	81.9±6.04[a]	378.4±23.9[b]	197.6±12.8[c]
HbA1c (mg/dL)	1.6±0.04[a]	1.7±0.02[a]	3.1±0.06[b]	2.3±0.04[c]
İnsülin (µU/mL)	26.45±1.02[a]	27.61±0.86[a]	12.03±0.55[b]	20.83±0.79[c]
Trigliserid (mg/dL)	95±6.16[a]	90.6±8.52[a]	167.1±17.25[b]	146.3±9.78[c]
Kolesterol (mg/dL)	65.6±12[a]	68.3±5.4[a]	102.0±22.3[b]	87.4±15.1[c]
VLDL (mg/dL)	8.1±2.0[a]	8.4±1.5[a]	18.7±5.6[b]	16.6±4.3[b]
LDL (mg/dL)	34.5±1.7[a]	38.1±2.1[a]	68.9±6.3[b]	59.7±3.2[c]
HDL (mg/dL)	41.2±1.27[a]	39.8±1.35[a]	26.2±0.94[b]	37.7±1.12[a]

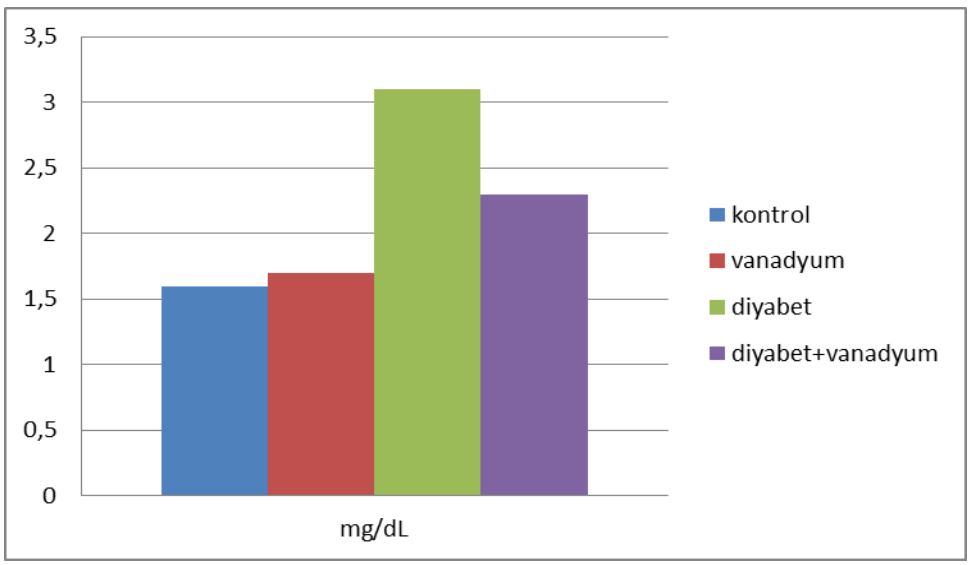
[a, b, c]: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

Buna göre kan glikoz düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 78.2 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 81.9 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 378.4 mg/dL ve diyabet+ vanadyum grubunda ortalama 197.6 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+ vanadyum grubunun kan glikoz sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet+ vanadyum grubunun kan glikoz sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.1).



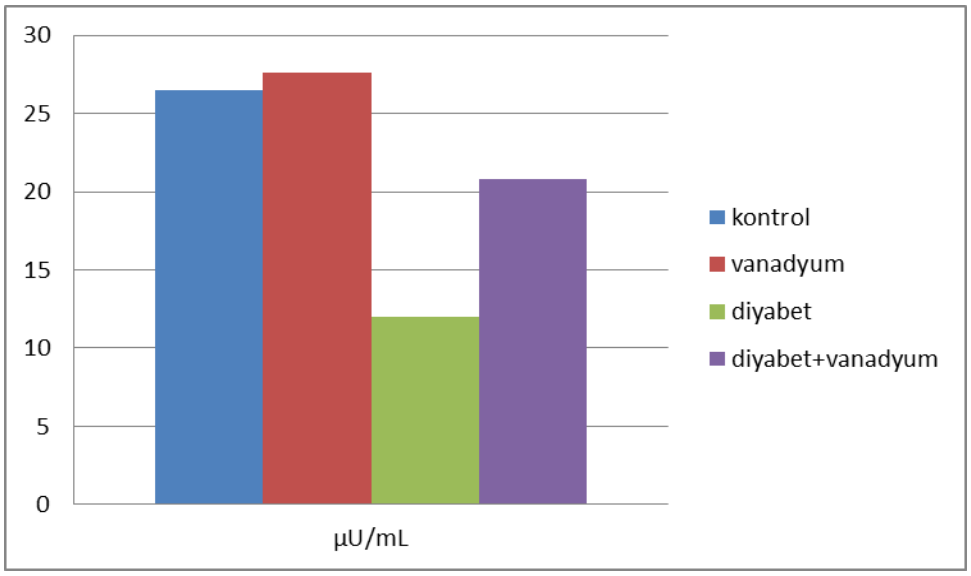
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz düzeyleri

HbA1c düzeyi; kontrol grubunda ortalama 1.6 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 1.7 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 3.1 mg/dL ve diyabet+ vanadyum grubunda ortalama 2.3 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+ vanadyum grubunun HbA1c sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet+ vanadyum grubunun HbA1c sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).



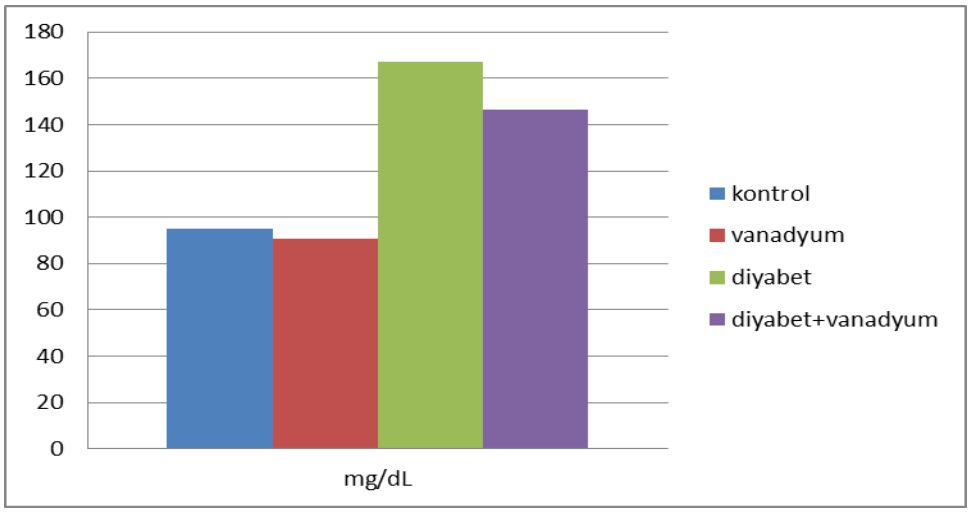
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların HbA1c düzeyleri

İnsülin düzeyi; kontrol grubunda ortalama 26.45 µU/mL, vanadyum grubunda ortalama 27.61 µU/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 12.03 µU/mL ve diyabet+vanadyum grubunda ortalama 20.83 µU/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet+ vanadyum grubunun insülin sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ vanadyum grubunun insülin sonuçları kontrol grubundan, düşük bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.3).



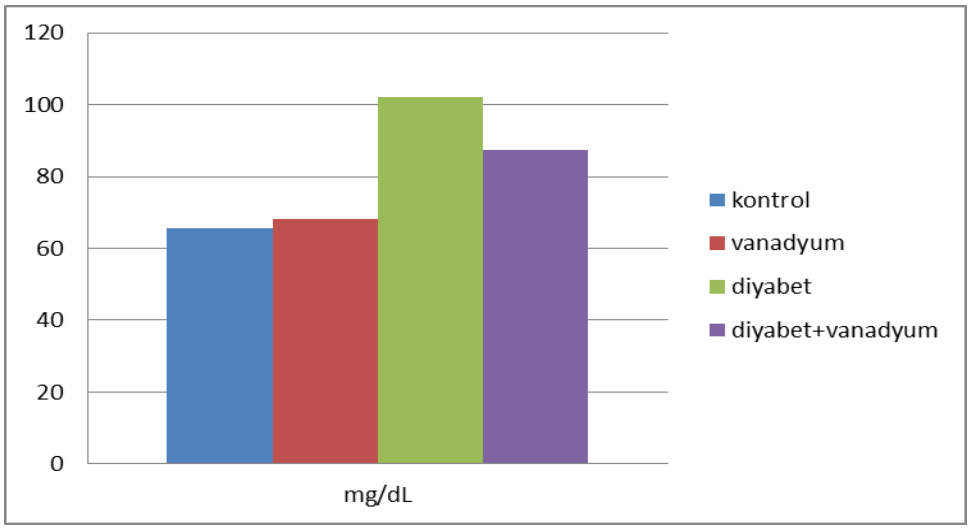
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların insülin düzeyleri

Trigliserid düzeyi; kontrol grubunda ortalama 95.6 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 90.6 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 167.1 mg/dL ve diyabet+vanadyum grubunda ortalama 146.3 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+vanadyum grubunun serum trigliserid sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Diyabet+ vanadyum grubunun serum trigliserid sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.4).



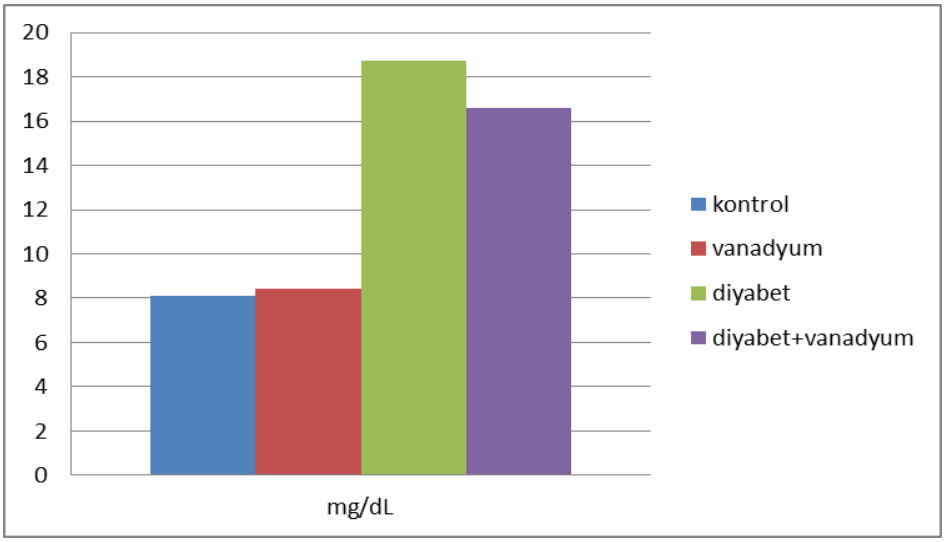
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların serum trigliserit düzeyleri

Total kolestrol düzeyi; kontrol grubunda ortalama 65.6 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 68.3 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 102.0 mg/dL ve diyabet+vanadyum grubunda ortalama 87.4 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+vanadyum grubunun serum total kolestrol sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet+ vanadyum grubunun serum total kolestrol sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.5).



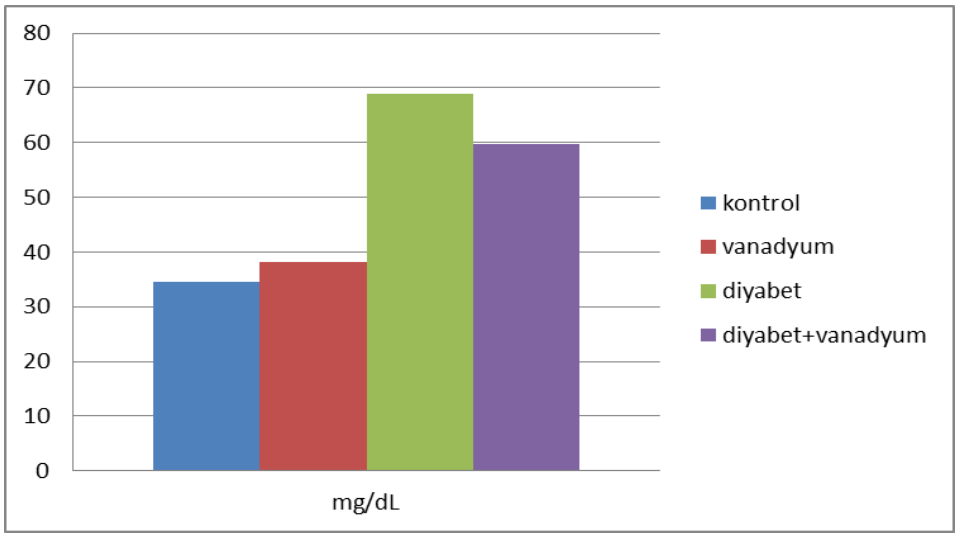
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların serum total kolestrol düzeyleri

Kan VLDL düzeyi; kontrol grubunda ortalama 8.1 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 8.4 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 18.7 mg/dL ve diyabet+vanadyum grubunda ortalama 16.6 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+vanadyum grubunun VLDL sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Diyabet+ vanadyum grubunun VLDL sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.6).



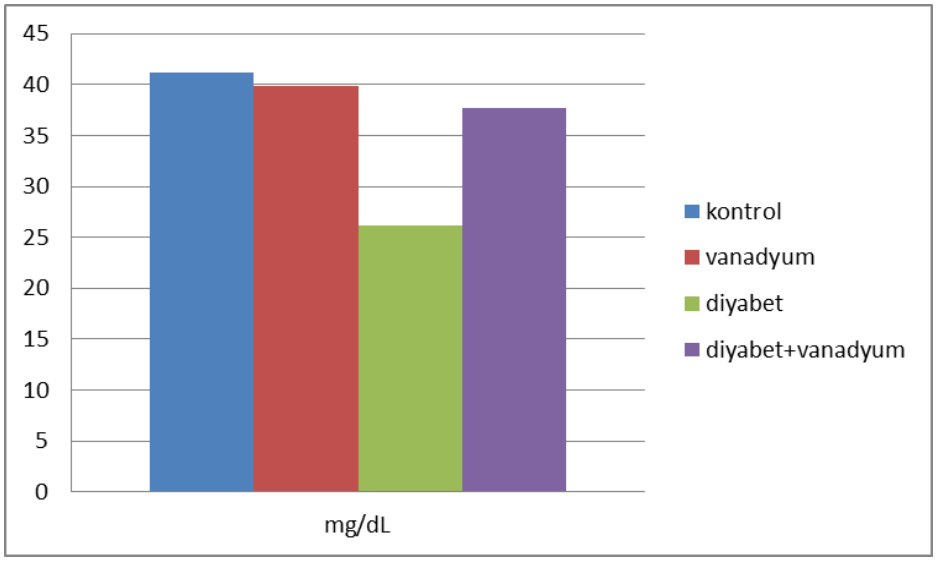
Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların serum VLDL düzeyleri

Kan LDL düzeyi; kontrol grubunda ortalama 34.5 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 38.1 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 68.9 mg/dL ve diyabet+ vanadyum grubunda ortalama 59.7 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+vanadyum grubunun LDL sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Diyabet+vanadyum grubunun LDL sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların serum LDL düzeyleri

Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda kan serum HDL düzeyi ise; kontrol grubunda ortalama 41.2 mg/dL, vanadyum grubunda ortalama 39.8 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 26.2 mg/dL ve diyabet+ vanadyum grubunda ortalama 37.7 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet+ vanadyum grubunun serum HDL sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde yüksek bulunmuş, kontrol ve vanadyum grubuna yakınlık göstermiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Deneme gruplarındaki ratların serum HDL düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Diyabet, meydana getirdiği komplikasyonlar tüm dünyada ve Türkiye'de yaygın ve çok önemli sağlık problemi olarak düşünülmektedir. İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların keşfiyle diyabetli hastaların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesine katkı sağlamak amacı ile yapılan bu çalışmada, STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda, vanadyum (IV) klorürün etkisi incelenmiştir.

Deneysel diyabet modellerinde alloksan (ALL), STZ, çinko şelatörleri gibi diyabetojenik etkisi bulunan toksinler kullanılmaktadır (Rees and Alcolado 2005). Bu diyabetojenik ajanlardan en spesifik, kullanışlı ve uygun olanları STZ ve ALL'dır. STZ ve ALL kullanılan doza göre, pankreastaki langerhans adacıklarını tahrip etmektedirler. Ancak pankreasın ekzokrin kısmı değişmeden kalmaktadır (Mythili *et al*. 2004). STZ'nin alloksana göre beta hücreleri dışındaki yapılara daha az zarar verdiği belirlenmiştir (Lenzen 2008).

Çalışmamızda, deney gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlıkları, Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi, 21 günlük deneme süresi sonunda diyabet grubunda ve diyabet+ vanadyum grubunda, kontrol ve vanadyum grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. DM'un katabolik yolları situmule etmesinin bir göstergesi olarak beden ağırlığının azaldığı ve bu bağlamda, insülin hormonunun beden ağırlığındaki azalmayı engellediği veya düzelttiği bilinmektedir (Pfaffman *et al.* 1980). Karaciğer ve kaslardaki glikojen depolarının tüketilmesi ve insülin yetersizliğine bağlı olarak glikoz oksidasyonunun bozulması, karbonhidrat olmayan kaynakların kullanımını zorunlu kılar. Böylece yağ ve protein yıkımı artar. Diyabette görülen zayıflamanın temel nedeni, hücrelerin glikozu yeterince kullanamamasıdır (Gannog 1995). Çalısmamızdan elde edilen veriler, vanadyum klorürün diyabetli ratların canlı ağırlığını, diyabetin lipolitik etkilerine karşı yeterli düzeyde olmasa da koruduğunu düşündürmektedir.

Hiromu *et al.* (2000) vanadat, vanadyum sülfat ve vanadyum picolonat gibi pek çok vanadyum bileşiğinin, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabette etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Klinik çalışmalarda vanadyum bileşiklerinin toksik etkileri göz önünde bulundurularak düşük dozlar (2 mg/kg/gün) kullanılmasına rağmen, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 20 kat daha yüksek dozların kullanıldığı ve oldukça yararlı etkileri olduğu gözlenmiştir (Barceloux 1999). Ayrıca vanadyum bileşiklerinin sıçanlarda STZ ile oluşturulmuş diyabette kan glikoz düzeyini düşürmede, serbest vanadyumdan çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (Itzhak *et al.* 2000).

Benzer şekilde deneysel diyabet oluşturulan ratlarda vanadyum bileşikleri ile yapılan çalışmalarda plazma glikoz ve HbA1c düzeyleri düşerken, insülin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Ramanadham *et al.* 1989; Goldfine *et al.* 1995). Deneysel diyabet oluşturulan farelerde vanadyum sülfat ile yapılan çalışmalarda oral olarak verilen vanadil sülfat'ın glikoz ve HbA1c düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca vanadil sülfatın doza bağlı olarak gerekli eksojen insülin ihtiyacını, glikozüriyi ve yiyecek alınmasını da azalttığı bildirilmiştir (Battel *et al.* 1992, Yao *et al.* 1997, Goldfine *et al.* 2000). Çalışmamızdan farklı olarak, Patrick *et al.* (1998) düşük konsantrasyonda BMOV verilmesinin yiyecek ve sıvı alımını etkilemediği ve vücut ağırlığında herhangi bir değişme yapmadığını, plazma insülin düzeylerinde ise önemli derecede azalma olduğunu bildirmiştir.

Cam *et al.* (1999) diyabette vanadyumun hiperglisemiyi azalttığı, pankreasın beta hücreleri üzerine koruyucu etki göstererek insülin depolama ve sekresyon fonksiyonlarını düzelttiğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada; vanadyumun *in vivo* etkisini gösterebilmesi için az miktarda insüline ihtiyaç olduğunu ve vanadyumun *in vivo* olarak insülin serbestlenmesini arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diyabet+ vanadyum grubunun kan glikoz ($p<0,001$) ve HbA1c ($p<0,01$) değerleri diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunurken, insülin değerleri ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.2). Çalışmamızda diyabet+vanadyum grubunda belirlediğimiz serum glikoz, HbA1c ve insülin düzeyi değişimlerinin vanadyumun pankreasın β hücrelerinden insülin stimülasyonunu ve hücrelerde reseptör düzeyinde insülin etkinliğini arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca bu çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda vanadyum (IV) klorürün lipid profili düzeylerine olan etkisi de araştırılmıştır. Diyabetli hastalarda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi oldukça sık karşılaşılan durumlardır. DM'da lipid metabolizmasına bakıldığında trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL düzeylerinde değişim olduğu belirlenmiştir (Palumbo 1998, Arvind *et al.* 2002, Shahi vd. 2011).

Diyabetli hastalarda hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi plazma lipid profili değişikliklerinden başlıca lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzim aktiviteleri sorumludur (Hatemi 1991, Yashino *et al.* 1996). VLDL ve besinler ile alınan trigliseridlerden zengin şilomikronların yıkımı büyük ölçüde kapillar endoteline lokalizasyonu lipoprotein lipaz enzimi ile olur. Lipoprotein lipaz aktivitesi insülin hormonu etkisi altında artar. İnsülin azlığı veya duyarsızlığı sonucu lipoprotein lipaz enzim aktivitesi düşük düzeyde olacağından endojen trigliseridleri taşıyan VLDL ve besinlerle alınan eksojen trigliseridleri taşıyan şilomikron katabolizmasında azalma olur. Bununla birlikte karaciğerde artan VLDL üretimi ve periferde VLDL ve şilomikron yıkımının azalması sonunda serum trigliseridleri yükselir (Mooradian 2009). Biz bu çalışmada diyabet grubundaki ratların serum trigliserid düzeyleri kontrol grubu, vanadyum grubu ve diyabet+vanadyum grubuna göre istatiksel olarak yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur. Diyabet grubunda görülen bu artma, diyabette meydana gelen insülin eksikliği veya duyarsızlığına bağlı olarak, dolaşımda fazla miktarda serbest yağ asidi bulunmasına bağlıdır. Ayrıca çalışmada diyabet+vanadyum grubunda serum trigliserit düzeylerinin diyabet grubuna göre daha düşük bulunması, vanadyumun insülin benzeri etki göstererek lipoprotein lipaz enzim aktivitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda bulunan sonuçlarla benzer olarak, Itzhak *et al.* (2000) düşük konsantrasyonda BMOV verilmesinin plazma trigliserid düzeylerini azalttığını bildirmiştir. Benzer şekilde deneysel diyabet oluşturulan ratlarda oral ve intraperitonal vanadyum sülfat, vanadyum (3) dipikolonat ve vanadyum (4) dipikolanat uygulamalarının serum trigliserit, serbest yağ asiti ve total kolesterol düzeylerini düşürdüğünü, vanadyum (5) dipikolanat'ın ise değiştirmediğini belirlemişlerdir (Willsky *et al.* 2011). Ayrıca vanadyum sülfat ile yapılan diğer çalışmalarda, oral VS

uygulamasının diyabetli ratlarda kan glikoz, total kolesterol, VLDL ve LDL seviyelerini düşürürken, HDL'yi arttırdığını belirlemişlerdir (Goldfine *et al.* 2000, Tunalı ve Yanardağ 2006). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlardan farklı olarak, Shahi *et al.* (2011) vanadatın diyabetli ratlarda serum trigliserit ve total kolesterol düzeylerini düşürmediğini bildirmiştir.

Çomoğlu vd. (2001) diyabetli hastalarda görülen plazma kolesterolü ve VLDL artışının dokularda meydana gelen lipid metabolizması değişikliklerinin bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda total kolesterol düzeyleri, kontrol grubu ve vanadyum grubuna göre anlamlı derecede ($p<0,0001$) yüksek bulunmuştur. Ayrıca vanadyum (IV) klorür verilen diyabetli ratlarda serum total kolesterol diyabet grubundan, istatistiksel olarak $p<0,001$ önem düzeyinde düşük bulunurken, VLDL düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Çalışmada diyabet+vanadyum grubunda belirlenen düşük total kolesterol düzeyleri vanadyumun HMG-CoA redüktaz enzimini baskılaması ile ilişkilidir (Seaborn *et al.* 1992).

LDL plazmada bulunan başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70' i LDL'de bulunur. Yapısının %75' i lipid ve %25' i proteinden oluşur. LDL kolesterolün membran ve steroid hormonların sentezinde kullanılmak üzere ekstrahepatik dokulara taşınmasında görevlidir (Stein ve Myers 1994). HDL ise ateroskleroza karşı koruyucu lipoprotein fraksiyonu olarak değerlendirilmektedir. HDL, kolesterolün çeşitli organ ve dokulardan karaciğere taşınmasından sorumludur. Total plazma kolesterolünün %90'ını oluşturur. HDL yapımında hepatik trigliserid lipaz aktivitesi önemlidir. İnsülin, lipoprotein lipaz aktivitesini artırdığı gibi hepatik trigliserid lipaz aktivitesini de artırır (Adamu *et al.* , 2008).

İnsülin yetmezliği ve diyabetle ilgili yapılan çalışmalarda serum LDL miktarı artarken HDL miktarının azaldığı bildirilmiştir (Çomoğlu vd. 2001, Mooradian 2009) Diyabet ile ilgili olarak, vanadyum sülfat ve vanadat ile yapılan çalışmalarda, VS ve vanadatın oral

uygulamalarının diyabetli ratlarda LDL düzeylerini düşürdüğü, HDL düzeylerini ise arttırdığı belirlenmiştir (Tunalı ve Yanardağ 2006, Shahi *et al.* 2011).

Yapılan çalışmalara benzer olarak, bu çalışmada da 21 günlük deney periyodunun sonunda diyabet grubunun serum LDL düzeyleri kontrol grubu, vanadyum grubu ve diyabet+vanadyum grubuna göre yüksek bulunurken, HDL düzeyleri düşük bulunmuştur. Serum HDL düzeyleri kontrol grubu ratlarda ortalama 41,2 mg/dl olarak ölçülürken, diyabet grubunda 26,2 mg/dl, diyabet+vanadyum grubunda ise 37,7 mg/dl olarak belirlenmiş ve serum HDL düzeyinin diyabet+vanadyum grubunda kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür (Çizelge 4.2).

Vanadyum+diyabet grubunda belirlenen düşük LDL ve yüksek HDL düzeyleri, aynı grupta belirlenen düşük total kolesterol ve trigliserit değerleri ile de ilişkili olarak, vanadyum klorürün lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimi aktivitelerini arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. HDL düzeyinin artması ile, LDL'nin perifer dokulardan alınması arttırılarak, trigliserit seviyesini de düzenlemiş olur.

Vanadyum, son yıllarda insülin ile ilişkisi en çok araştırılan elementlerin başında gelmektedir. Birçok çalışmada vanadyum ile insülin ve dolayısıyla insülin direnci ve diyabet ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışma ile; diyabetli ratlarda vanadyum (IV) klorür uygulamasının insülin benzeri etki göstererek kan glikoz düzeyini düşürdüğü ve lipid profilini değiştirdiği belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; vanadyum (IV) klorürün ileriki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Adamu, S., Ige, A.A., Jatau, I.D., Neils, J.S. and Useh, N.M. 2008. Changes in the serum profiles of lipidsandcholesterol in sheepexperimental model of acuteAfricantrypanosomosis. 7, 2090-2098 pp. African J Biotech.

Alasonyalılar, A. 2008. Diyetteki yağ ve kolesterolün sistemik amiloid a amiloidozis oluşumu üzerine etkisi. Doktora tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı. Bursa.

Altınışık, M. 2006. Plazma lipidleri ve ateroskleroz. Web sitesi.http:// www.mustafaalinisik.org.uk/67-shmyo-203-11.ppt. Erişim tarihi: 30.11.2008.

Aladağ, N.B. 2008. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda mikroalbuminüri ve serum ürikasit seviyeleri arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi Haydarpaşa Numune Eğitim veAraştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 70 s.

Anonim. 2013. Web sitesi. http://www.zaman.com.tr/gundem_turkiyede-diyabetli-hasta-sayisi-her-yil-yuzde-17-artiyor_2166333.html. Erişim tarihi: 12.11.2013

Anonymous. 2009. Vanadium/vanady sulfate. Alternative Medicine Review.14;2,177-180 pp.

Arvind, K., Pradeep, R., Deepa, R. and Mohan, V. 2002. Diabetes and coronary artery diseases. Indian Journal of Medical Research, Vol. 116, 163-176 pp.

Barceloux, D.G. 1999. Vanadium. Journal of Toxicology. ClinicalToxicology, 37(2), 265-78 pp.

Başkal, N. ve Erdoğan, G. 1989. Pankreas ve pankreas adacık hücresi transplantasyonu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi; MedSci. 9(4):267-71 s.Ankara.

Battel, M.L.,Yuen, V.G. and McNeill, J.H. 1992. Treatment of BB rats with vanadyl sulfate. Pharmacol Communic 1, 291-301 pp.

Bishayee, A., Waghray,A., Patel, M.A. and Chatterjee,M. 2010. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: The in vivo evidence cancer letters, 294, 1-12 pp.

Büyükleblebici, O. ve Karagül, H. 2012. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. Vol. 18 Issue 1, 21-26 s.

Cam, M.C., Rodrigues, B. and McNeill, J.H. 1999. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes; Europan Journal of Endocrinology/ Europen Federation of Endocrine Societie 141(5), 546-54 pp.

Cavallo, F., Gerber, M. and Marubini, E. 1991. Zincandcopper in breastcancer, a jointstudy innothernItalyandSouthern France. Cancer, 67: 738-45 pp.

Champe, P.C. and Harvey, R.A. 1994. Lippincott's illustrated reviews., J.B. Lippincott Company.

Chausmer, A.B.1998. Zinc, insulinanddiabetes. J AmCollNutr. 17: 109-115 pp.

Cohen, N., Halberstam, M. and Shlimovich, P. 1995. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insülin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J ClinInvest 95(6): 2501-2509 pp.

Çomoğlu, S., Yardımcı, S. ve Okçu, Z. 2001. Tip 2 diabetik duysal polinoropatisi olan hastaların plazma lipid profil değişiklikleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Cilt 21(5), 345-348 s.

Dal, K., İçağasıoğlu, S., Candan, F., Erselcan, T., Korkmaz, S. ve Kılıçlı, M. F. 2006. Tip 2 Diabetes mellituslu hastalarda hemosistein düzeylerinin mikroalbuminüri ve retinopati üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri J MedSci, 26: 617-622 s.

David, B.M. 2005. Eser elementler. InBurtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 568-83 s. Palme Yayıncılık, Ankara.

Duckworth, W.C., Solomon, S.S., Liepneks, J. and Hamel, F.G. 1988. İnsulin like effects of vanadate in isolated ratadipocytes. Endocrinology; 122: 2285-9 pp.

Dinççağ, N. 2011. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul. İç Hastalıkları Dergisi; 18: 181-223 s.

Fawcett, P., Farquhar, S.J., Walker, R.J., Thou, T., Lowe, G. and Goulding, A. 1996. The effect of oral vanadyl sulfate on body composition and performance in weight- training athletes. International Journal of Sport Nutrition, 6; 382-390 pp.

Gannog W.F. 1995. Tıbbi fizyoloji. Çeviren: Doğan, A. Barış Kitapevi, İstanbul.

Garber, A.J. 2005. Pharmacologic modifications of hormones to improve their the rapeutic potential for diabetes management. Diabetes Obes. Metab., 7, 666-674 pp.

Ginsberg, H.N. and Illıngworth, D.R. 2001. Postprandial dislipidemia: an therogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. Am f Cardiol 88:9-15 pp.

Godeny, S., Borbely-Kiss, I., Koltay, E., Laszlo, S. and Szabo, G. 1986. Determination of trace and bulk elements in plasma and erythrocytes of diabetic pregnant women by pixe method. Int J Gynaccol Obstet, 24:201- 207 pp.

Goldfine, A.B., Simonson, D.C., Folli, F., Patti, M.E. and Khan, C.R. 1995. Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin-dependent and noninsulin- dependent diabetes mellitus in vivo and in vitro studies J Clin Endocrinol Metab; 80 (11), 3311-3320 pp.

Goldfine, A.B., Patti, M.E., Zuberi, L., Goldstein, B.,J., LeBlank, R. and Landaker, E.J. 2000. Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies. Metabolism; 49(3), 400-410 pp.

Güner, A., 2005. Diabetik hastaların diabetik ayak ile ilgili bilgi ve tutumlarının irdelen-mesi ve HbA1c'nin diabetik ayak ile ilişkisi",Uzmanlık Tezi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, 82 s.

Güneral, F.1985. Eser elementler. Katkı Dergisi; 6(3), 249-250 s.

Harshita, V. and Stella, L. 2000. Chromium, exercise and body composition. Critical reviews in food science and nutrition; 40, 291-308 pp.

Hatemi, H.H. 1991. Diabetik noropati. Klinik Gelisim, Cilt 4, 1592-1598 s.

Hatemi, H.H. 1996. Diabetes mellitus tarihçesi. Aktüel Tıp Derg.; 7, 497-499 s.

Heyliger, C., Tahiliani, A.G. and McNeill, J.H. 1985. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. Science; 227, 1474-7 pp.

Hiromu, S., Tishukazi, T. and Hiroyuki, Y. 2000. An orally active antidiabetic vanadyl complex, bis(1-oxy-2-pyridinethiolato) oxovanadium (IV), with VO (S2O2) coordination mode; in vitro and in vivo evaluations in rats. J Inorg Biochem; 80: 99-105 pp.

Itzhak, G., Dov, G., Eytan, G., Mati, F. and Yoram, S. 2000. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implications. J Inorg Biochem; 80, 21-5 pp.

Jain, S.K. and Mcvie, R. 1999. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and Type I diabetic patients. Diabetes, 48,1850-1855 pp.

Karayalçın, F.C. 2007. Unilateral diyabetik ayak ülseri gelişiminde polinöropatinin etkisi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı,77 s.

Keeton, W.T. and Gould, J.L. 1999. Biological science, I,II; Genel Biyoloji (A.Demirsoy,Çev.), Palme Yayıncılık, Ankara.

Kılıçdağı, T. 2008. Diabetes mellitusta metabolik parametreler ve maküla ödemi üzerine olan etkilerinin irdelenmesi, Uzmanlık Tezi Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, 85 s.

Kinlaw, W.B., Levine, A.S., Morley, J.E., Silvis, S.E. and Mcclain, C.J. 1983. Abnormal zinc metabolism in Type II DM. Am J Med; 75, 273-277 pp.

Kobla, H.V. and Volpe, S.L., 2000. Chromium, exercise and body composition. Crit Rev Food Sci Nutr . 40: 291-308 pp.

Kurt, M., Atmaca, A. ve Gürlek, A. 2004. Diyabetik nefropati, Hacettepe Tıp Dergisi, 35:12-17 s.

Legrum, W. 1986. The mode of reduction of vanadate(+V) to oxovanadium (+IV) by glutathione and cysteine. Toxicology, Volume 42: 281 pp.

Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia; 51:216-26 pp.

Mackness, M.I., Harty, D., Bhatnagar, D., Winocour, P.H. and Arrol, S. 1991. Serum para- oxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insülin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis. 86:193-199 pp.

Mayes, P.A. 1990. Digestion and absorption. In: Harpers Biochemistry, 22nd Ed. (Ed.R R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes and V. W. Rodwell). Appleton & Lange, Norwalk, Conneticut, 580-590 pp.

Mertz, W.1987. The practical importance of trace elements. A symphosium reprinted from trace substances in enviromental health XXI., 526-532 pp.

Mythili, M.D., Vyas, R., Akıla, G. and Gunesekaran, S. 2004. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic ıslets. Microsc. Res. Tech., 63, 274-281 pp.

Mooradian, A.D. and Morley, J.E. 1987. Micronutrient status in DM. Am. J Clin Nutr, 4,877- 895 pp.

Mooradian, A.D. 2009. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, Vol. 5, 150-159 pp.

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell V.W. 1996. Harper's biochemistry. 24th Ed., Connecticut, Appleton and Lange.

Nakai, M., Watanabe, H., Fujiwara, C., Kakegawa, H., Satoh, T. and Takeda J. 1995. Mechanism of insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. J Pharm Soc. Jap.;18, 119-25 pp.

Nayak, B. S. and Bhaktha, G. 2005. Relationship between sialic acid and metabolic variables in Indian type 2 diabetic patients. Lipids in Health and Disease, 4:15 pp.

Nechay, B.R. 1984. Mechanism of action of vanadium. Ann Rev Pharmacol Toxicol ; 24, 501-2 pp.

Neil, J.S. and Conrad, B.B. 2001. Manegement of lipids in clinical practice (Klinik Pratikte Lipid Bozukluklarına Yaklaşım; ceviri ed. Prf. Dr. Hakan Karpuz.2004):24 s.

Nelson, D.L. and Cox, M.M. 2000. Lehninger principles of biochemistry (3. ed) Warth Publishers. New York.

Okutur, S. K., Bes, C., Erkal, A. Y., Erol, G. ve Borlu, F. 2008. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin rezistansı ve mikroalbuminüri üzerine etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Cilt 9, (1) ;23-30 s.

Palumbo, P.J. 1998. Metformin: effect on cardiovascular risk factor in patients with non- insulin dependent diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications, Vol. 12, 110-119 pp.

Patrick, P., Subodh, V. and Marc, G. 1998. Vanadium and diabetes. Mol Cell Biochem; 188, 73-80 pp.

Pfaffman, M.A., Hilman, R. and Darby, A. 1980. Contractile and relaxing activity of arterial smooth muscle from streptozotocin-diabetic rats. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Vol. 30, 283- 299 pp.

Quınn, L. 2002. Mechanism in the development of type II diabetes mellitus. Journal of Cardiovascular Nursing, 16(2), 1-16 pp.

Ramanadham, S., Mongold, J.J., Brownsey, R.W., Cros, G.H. and Mc. Neill, J.H. 1989. Oral vanadyl sulfate treatment of diabetes mellitus in rats. AmJ Physiol 257; 904-911 pp.

Rees, D.A. and Alcolado, J.C. 2005. Animal models of diabetes mellitus. Diabet Med.; 22:359-70 pp.

Rolo, P. and Palmeira, Mc. 2006. Diabetes and mitochondrial function role of hyperglycemia and oxidative stress, Toxicology and applied pharmacology; 212, 167-178 pp.

Sağlıkdanış, 2008. Web sitesi: http://www.saglikdanis.com/hastalikgoster.asp?hid=404. Erişim tarihi: 15.09.2013.

Schaefer, E.J. 1984. Clinical, brochemical and genetic features in famalial disorders of high density lipoprotein deficiency atherosclerosis. 4:303 pp.

Seaborn, C.D, Mitchell, E.D and Stoecker BJ. 1992. Vanadium and ascorbate effects on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, cholesterol and tissue minerals in guinea pigs fed low-chromium diets. Magnes Trace Elem.;10(5-6):327-38 pp.

Shahi, M.M., Haidari F. and Shiri M.R. 2011. Comparison of effect of resveratrol and vanadium on diabetes related dyslipidemia and hyperglycemia in streptozotocin induced diabetic rats. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 1(2), 81-86 pp.

Shamberger, RJ., 1996. The insulin-like effects of vanadium. J Adv Med 9:121-131 pp.

Smith, C., Marks, M.D. and Lieberman, M. Marks. 2007. Temel tıbbi biyokimyası klinik yaklaşım (2. baskı) kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı: 619–654 s.

Sodeman, W.A. 1992. Sodeman's pathologic physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Cild 2, Ankara.

Stein, E.A. and Myers, G.L. 1994. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd edition, W.B. Saunders Company. 1002-1081 pp, USA.

Tahmiscioğlu, G. 2008. Birinci basamak sağlık kuruluşunda takip edilen tip 2 diabetes mellituslu hastaların Glisemik kontrollerinin, lipid profillerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 137 s.

Turunç, V. ve Aşkar, T.K. 2008. Oksidatif stresin theileriosisli sığırlara etkisinin paraoksonaz aktivitesi, ısı şok protein düzeyi ve lipid profili ile belirlenmesi. Yükseklisans tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antakya.

Tunalı, S. ve Yanardağ R. 2006. Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach ond spleen tissues of streptozotocin-ınduced diabetic rats. Pharmacologıcal Research, vol.53(3); 271-277 pp.

Ullmann, F. 2007. Ullmann's enclopedia of industrial chemistry. Vanadium and vanadium compaunds, fifth ed., John Wiley & Sons Canada LTD, 36 s.

Walter, R.M., Uriu-Hare, J.Y. and Olin, K.L. 1991. Copper, zinc, manganese, magnesium status and complications of diabetes mellitus. Diabetes Care; 14, 1050-1056 pp.

Watkins, P.J., Drury, P.L. and Howell, S.L. 1996. Diabetes and its a managenant 5th ed.Blackwell Co., 3 pp.

World Health Organization 1985. Experts reports, Genova. Erişim Tarihi: 05 Temmuz 2007.

Willsky, G.R., Chi, L.H., Kostyniak, P.J., Smee, J.J., Trujillo, A.M., Alfano, J.A., Ding, W., Hu, Z. and Crans, D.C. 2011. Anti-diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes. Coord Chem Rev 255 (19-20): 2258-2269 pp.

Vance, D.E. and Vance, J.E. 1985. Ceditorol biochemistry of lipida and membranes. Benjamin/ Cummings.

Yalçın, S.G. 2004. Yeni tespit tip 2 diabetes mellituslu hastalarda pankreas beta hücre rezervinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,66 s.

Yao, J., Battell, M.L. and Mcneill, J.H. 1997. Acute and chronic response to vanadium following two methods of streptozotosin-diabetes induction. Can J Physiol Pharmacol; 75, 83-90 pp.

Yashino, G., Hirano, T. and Kazumi, T. 1996. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Acta Diabetologica, Vol. 33, 1-14 pp.

Yeğin, A. ve Tomris, Ö. 1996. Nonenzimatik glikasyon reaksiyonları. Biyokimya Dergisi; 21,59-72 s.

Yenigün, M. 1995. Diabetes mellitus: Fizyopatolojisi, her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitapevi, 47-81 s.

Yılmaz, M.T. 1997. Editörden. Galenos Aylık Sağlık Meslek Derg.; 1,3 s.

Yılmaz, B. 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Feryal Matbaacılık, Ankara.

Zilan, N. ve Karagül, H. 2002. Diyabetli köpeklerde kan HbA1c düzeyleri. Ulusal

Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongre Özet Kitabı, 21-22 Haziran, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Hatice Nur ER
Doğum yeri	: Çankırı-Yapraklı
Doğum tarihi	: 23.04.1981
Medeni hali	: Bekar
Yabancı Dili	: İngilizce
Adres	: A.Halik Renda Mah. Feslikan Mevkii Fatih Sitesi B\Blok No:12 ÇANKIRI
Tel	:Ev: (376) 213 95 93, İş: (376) 213 26 26, Cep: (505) 682 54 65
E-posta	: haticenurer@hotmail.com, haticenurer@karatekin.edu.tr

Eğitim durumu (Kurum ve yıl)

Lise	: Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi – 1996/1999
Lisans	: Erciyes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü- 1999/2003
Yükseklisans	: Çankırı Karatekin Üniversitesi- Fen Bilimleri Enstitüsü-Biyokimya A.B.D. – 2010/…

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Çankırı Milli Eğitim Müdürlüğü- Memur/VHKİ	15.08.2003-17.04.2009
Kızılırmak İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü-Şef	17.04.2009-24.06.2009
Çankırı Karatekin Üniversitesi-İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı- Şef	24.06.2009 / …..