T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA SELENYUM UYGULAMASININ SERUM VE DOKU MİNERAL MADDE DÜZEYLERİ İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

SERPİL ÇİÇEK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA SELENYUM UYGULAMASININ SERUM VE DOKU MİNERAL MADDE DÜZEYLERİ İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

Serpil ÇİÇEK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15202002 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2017

ÖNSÖZ

Günümüzde artan hazır gıda tüketimi ve buna bağlı olarak gelişen obezitenin en önemli komplikasyonlarından biri de Diyabetus Mellitus'tur. Diyabet tedavisinde çeşitli bitki ekstraktlarının yanında farklı moleküllerin etkinliği, pek çok bilimsel çalışmaya konu olmuştur. Selenyumun organizmada onlarca selenoproteinin yapısına katılması ile birçok metabolik yolda etkili olabileceği bilinmektedir. Diyabette serbest yağ asitleri, çeşitli oksidanlar ve vücutta hücre ölümüne kadar giden bir seri olaya neden olan serbest radikal türevlerinin arttığı, bu artışın birçok sistematik bozukluğa yol açtığı bilinmektedir. Organizmada meydana gelen serbest radikalleri sürekli olarak zararsız hale getirmeye çalışan birçok molekülün yapısında selenyumun bulunması ile diyabette gözlenen patolojilerin düzeltilebilmesi söz konusu olabilecektir.

Bu çalışmada selenyum uygulamasının diyabetin hafifletilmesinde gerekli olup olmadığı ve selenyumun diğer minerallerin emilimini ne düzeyde etkilediği araştırılmıştır.

Bu araştırmanın yapılmasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli danışman hocam Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU'na, teşvik ve uyarıları ile beni yönlendirerek bilgi ve birikimlerini aktaran bölümdeki öğretim üyesi tüm hocalarıma ve finansal desteklerinden dolayı Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

SİMGELER VE KISALTMALAR.....iv

1. GİRİŞ 1
1.1. Diyabetes Mellitus 2
1.2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırlması 4
1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus 5
1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus 6
1.3. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres 8
1.4. Diyabet ve Antioksidanlar 9
1.4.1. Antioksidan Enzimler 12
1.5. İnsülin Biyosentezi, Salınımı ve Etkisi 15
1.5.1. Biyosentezi 16
1.5.2. Salınımı 17
1.5.3. Etki Mekanizması 17
1.6. Diyabet ve Eser Elementler 18
1.6.1. Çinko 19
1.6.2. Bakır 20
1.6.3. Demir 21
1.6.4. Mangananez 22
1.6.5. Krom 23
1.6.6. Selenyum 24
1.7. Deneysel Diyabet Oluşumu ve Streptozotosin 36
2. GEREÇ VE YÖNTEM 38
2.1. Gereç 38
2.1.1. Grupların Oluşturulması 38
2.1.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması 39
2.1.3. Örnek Alımları 40
2.2. Yöntem 40
2.2.1. Biyokimyasal Analizler 40
2.3. İstatistiksel Değerlendirme 44

3. BULGULAR 45
4. TARTIŞMA 52
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 61
6. KAYNAKLAR 63
7. EKLER
Ek-A Etik Kurul Kararı 75
8. ÖZGEÇMİŞ 76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ATP: Adenozin Tri Phosphat

CA: Canlı Ağırlık

CAT: Katalaz

Cu: Bakır

Cr: Krom

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DMACr: Düşük Molekül Ağırlıklı Krom

Fe: Demir

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz

GLUT: Glikoz Taşıyıcı

HbA1c: Hemoglobin A1c

K: Potasyum

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

M: Molar

Mn: Manganez

MnSOD: Manganez Süperoksit Dismutaz

ROS: Reaktif Oksijen Türü

Se: Selenyum

Se-Cys: Selenosistein

Se-Met: Selenometiyonin

SOD: Süperoksit Dismutaz

STZ: Streptozotosin

SÜDAM: Selçuk Üniversitesi Deney Tıp Araştırması ve Uygulama Merkezi

Zn: Çinko

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Selenyum Uygulamasının Serum ve Doku Mineral Madde Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri

Serpil ÇİÇEK

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA–2017

Bu çalışmada 4-6 haftalık, 28 adet erkek Wistar-albino rat kullanıldı. Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda; serum glukoz, katalaz (CAT), süperoksid dismutaz (SOD) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri ile serum, böbrek, dalak ve karaciğer dokuları Cu, Zn, Fe, Mn, Se ve Cr düzeylerinin belirlenmesi ve deri altı Na-selenat uygulamalarının (2mg/kg) incelenen parametrelere etkileri araştırıldı.

Kontrol, Kontrol-Se, Diyabet ve Diyabet-Se grubu olmak üzere 4 gruba ayrılan ratların deneme gruplarına (Diyabet ve Diyabet-Se) tek doz 60 mg/kg intraperitonal STZ verildi ve uygulamadan 3 gün sonra açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri (>250 mg/dl) belirlendi. Ayrıca Se gruplarına (Kontrol-Se ve Diyabet-Se) gün aşırı deri altı Se enjeksiyonları (2 mg/kg) yapıldı. Elde edilen serumlarda glikoz, CAT, SOD ve GSH-Px düzeyleri kolorimetrik yöntemler kullanılarak ticari kitlerle belirlenirken, serum ve organlardaki iz element analizleri ICP-MS cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

AKŞ düzeylerinde kontrol gruplarında farklılık belirlenemedi ancak, Se uygulamasının diyabet gruplarında AKŞ düzeylerini düşürdüğü gözlendi. Diyabet oluşturulan grupların canlı ağırlıklarında düşmeler gözlenirken, Se uygulamasının CA üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü. Serum antioksidan enzim düzeylerinin ise diyabet oluşumundan etkilenmediği ancak her iki grupta Se uygulaması ile arttığı saptandı.

Diyabet oluşturulan gruplarda böbrek ve karaciğer Cu düzeyleri, böbrek ve serum Zn düzeyleri ile karaciğer ve böbrek Mn düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğu, Fe düzeylerinin ise Se uygulanan grupların serum ve böbrek dokusunda yüksek olduğu belirlendi. İncelenen dokularda ve serumda Se düzeylerinin Se uygulaması yapılan diyabetik ve kontrol gruplarında yüksek olduğu görüldü. Cr düzeyleri açısından tek farkın serumda belirlendiği araştırmada diyabetik ratların serum Cr düzeylerinin yüksekliği dikkat çekti.

Sonuç olarak diyabetik ratlarda farklı dokularda iz element miktarlarında gözlenen değişimlerin özellikle bu elementlerin çeşitli enzimlerin kofaktörleri olmaları ile ilişkili olduğu düşünüldü. Selenyumun diyabetik ratlarda kan şekerini düşürmesinin, insülin benzeri hipoglisemik etki göstermesinden kaynaklandığı düşünüldü. Antioksidan enzim düzeylerinin Se uygulanan gruplarda artması, Se'nin bu enzimlerin aktivitelerini yükseltmede ve özellikle diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde, oksidatif stresi azaltarak etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Yeni yapılacak çalışmalarla, farklı organik ve inorganik Se uygulamalarıyla, Se'nin diyabetteki etki mekanizmalarının belirlenmesinde ve hastalığın komplikasyonlarının önlenmesinde yeni bulgulara ulaşılabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler : Selenyum, Diyabetes Mellitus, İz Elementler, Rat

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Selenium on Mineral Status of Serum and Tissue and Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetic Rats

Serpil ÇİÇEK

Department of Veterinary Biochemistry

PhD THESIS / KONYA–2017

Twenty eight male Wistar-albino rats of 4-6 weeks of age were used in this study. In rats that were induced with experimental diabetes by Streptozotocin (STZ) were used to investigate the glucose, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutation peroxidase (GSH-Px) levels of serum and to determine Cu, Zn, Fe, Mn, Se and Cr levels in serum, kidney, spleen and liver tissues as well as to measure effects of subcutaneous Na-selenate (2 mg / kg) infections on examined parameters.

The rats that were divided into 4 groups, control groups, Control, Control-Se, Diabet and Diabet-Se. A single dose of 60 mg / kg ip Streptozotocin was given to the experimental groups (Diabetes and Diabetes-Se) and Fasting Blood Sugar (FBS) levels (> 250 mg / dl) were determined 3 days after administration. In addition, Se subgroups (Control-Se and Diabetes-Se) were injected daily with subcutaneous Se injections (2 mg / kg). Trace element analyzes from serum and organ were performed using ICP-MS while serum, glucose, catalase, SOD and GSH-Px levels were determined with commercial kits using colorimetric methods,

It was determined that the levels of FBSs were not changed by Se applications in the control groups but Se lowered FBSs in diabetes group. The diabetic groups were observed to decrease in live weights. It was seen that there was no significant effect of Se application on BW. Serum antioxidant enzyme levels were not affected by diabetes but increased in both control and diabetic groups with Se application.

Renal and liver Cu levels, kidney and serum zinc levels, liver and kidney Mn levels were found higher in the diabetic groups and Fe levels were higher in the serum and kidney tissues of Se groups. Se levels in examined tissues and serum were higher in diabetic and control groups treated with selenium. The level of diabetic rats was high in the study in which serum was the only difference in terms of Cr levels.

Consequently, the changes observed in trace elements in different tissues in diabetic rats are thought to be related to the fact that these elements are cofactors of various enzymes. Se that lowered bloood sugar in diabetic rats was considered to be driven by an insülin like effect that ultimately caused hypoglicmia. The increase in antioxidant enzyme levels in Se-treated groups was concluded that Se might be effective in increasing the activities of these enzymes, especially in preventing diabetic complications and reducing oxidative stress.

Future work that would focus on new researches examining Se applications that obtained from different organic and inorganic sources was considered to be able to reach new findings in determining the mechanisms of action of Se in the diabetes and preventing complications of the disease.

Key Words: Selenium, Diabetes Mellitus, Trace Elements, Rat

1. GİRİŞ

Günümüzde önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen diyabet ve görülme sıklığındaki artış endişe verici düzeylerdedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya çapında 285 milyon kişi diyabetli iken bu sayının 2030 yılında 435 milyon kişiye çıkması beklenmektedir (Holt ve ark 2010). Her geçen yıl artan diyabet hasta sayısı ile paralel olarak sağlık harcamalarında da bir artış gözlenmektedir. Bundan dolayı, diyabet tedavisi için daha ekonomik ve verimli alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır (Parildar ve ark 2011).

Diyabetes Mellitus (DM) deoksiribo nükleik asit (DNA), karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması hasarları ile hiperglisemiye neden olan insülin salınımı ve aktivitesinin bozulması sonucu şekillenen metabolik bir hastalıktır (Heydari ve ark 2010). Hastada egzersiz, dengeli beslenme ve kilo kontrolünün yanı sıra düzenli ilaç kullanımı gibi yaşam tarzında değişiklikler oluşturan diyabet, disiplinli ve düzenli bir izleme gerektirmektedir (Parildar ve ark 2011).

Diyabet, gelişmiş ülkelerde daha sık (özellikle tip 2 diyabet) görülmekle birlikte tüm dünyada görülen bir hastalıktır. Ancak diyabetin insidensindeki en büyük artışın, Asya ve Afrika ülkelerinde görüleceği öngörülmektedir. 2030 yılında en fazla diyabet vakasının görüleceği öngörülen ülkeler Hindistan, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'dir (Wild ve ark 2004).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (Onat 2009) çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı 1990 yılında 1,1 milyon kişi iken 2007-2008'de 4 milyon kişiye yükselerek yılda % 6,7'lik bir artış hızı göstermiştir. Bu verileri göre diyabet gelişiminin ortalama yaşı 52,8 ± 11 yıl olarak belirlenmiştir (Onat 2009).

Son 15 yıl içinde Türkiye'de diyabet hastalarının sayısı yaklaşık üç katına çıkmış, 1998'de 2,5 milyon kişi olan sayı, 2013'te yaklaşık 7 milyona ulaşmıştır. Türkiye'de 1998 ve 2010 yıllarında gerçekleştirilen diyabet çalışmalarında, yetişkin nüfusta diyabetin yaklaşık % 90 oranında arttığı ve artmaya devam ettiği görülmektedir (Satman ve ark 2002, Satman ve ark 2013). Türkiye'de diyabet hastası sayısı, Avrupa ülkelerindeki diyabet yükünün % 13'ünü oluşturmaktadır (Federation 2013).

DM, dünyada ölüme yol açan hastalıklar arasında üst sıralarda bulunmaktadır. Diyabet dağılımı ülke ve halklar arasında büyük değişimler göstermektedir ve az gelişmiş ülkelerde diyabetin sıklığının daha az olduğu bildirilmektedir. DM'nin hem görülme sıklığı hem de dağılımı ileri yaşlarda artmaktadır (Rolo ve Palmeira 2006). Diyabet 2013'te dünya çapında 5,1 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır; bunların 600 bini Avrupa'da, 370 bini ise Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkelerindedir (Federation 2013).

Kronik metabolik bir bozukluk olan diyabetes mellitus, aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumu olarak da değerlendirilebilir. Oksidatif stres, serbest radikal ve antioksidan arasında sağlıklı bireylerde bulunan dengenin serbest radikaller lehine bozulması durumudur. Bunun da diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açtığı birçok araştırmayla ortaya konulmuştur. Bu hastalıkta artan serbest radikaller lipid, nükleik asit ve proteinlerle etkileşime girerek membran bütünlüğünün kaybolmasına, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ve genetik mutasyonlara neden olmaktadır. Organizma bu radikallerin zararlı etkisiyle baş edebilmek için bazı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Ayrıca eksojen antioksidanlar verilerek serbest radikallerin etkileriyle başa çıkılabilmektedir. (Vincent ve ark 2004).

1.1. Diyabetes Mellitus

DM günümüzde hayat şartlarının getirdiği hatalı beslenmelerin de etkisiyle tüm dünyada hızla yayılan, mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan bir hastalıktır (Altan ve ark 2006, Yegin ve Mert 2013). DM, insülin eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle meydana gelen ve karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozukluğu ile karakterize edilen, metabolik ve endokrin bir hastalıktır (Conget 2002, Abou ve MA 2004, Sayılan 2008). Pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı veya her ikisindeki bozukluklar sonucu oluşan kronik hiperglisemi ile tanımlanmaktadır (Eiselein ve ark 2004). DM ömür boyu sürekli takip ve tedavi edilmesi gereken, komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini önemli oranda düşüren kronik metabolik bir hastalıktır. Hipergliseminin uzun süre devam etmesi, retinadan dolaşım sistemine kadar birçok sistemi etkiler ve diyabetik nefropati, ateroskleroz, mikroanjiopati, retinopati ve nöropatiye yol açabilmektedir (Champe ve ark 2007,

Styskal ve ark 2012, Tabar 2012). Diyabetli bir hastanın, sağlıklı bir bireye göre koroner kalp hastalıklarına yakalanma olasılığı 2-4 kat, böbrek yetmezliğine yakalanma olasılığı 20 kat, görme kaybına yol açma olasılığı ise 25 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Mezzetti ve ark 2000, Vanizör ve ark 2001).

Bugüne kadar diyabetin komplikasyonlarının biyokimyasal sebeplerinin araştırılması açısından birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Hayvan modellerinin kullanıldığı birçok deneysel çalışmalar bulunmasına karşın komplikasyonların tamamının ortaya çıkış nedenlerinin belirlenmesi tam olarak mümkün olmamıştır. Bunun nedeninin ise oluşan komplikasyonların çok sayıda organı etkilemesi olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli yüksek seyreden kan glikoz seviyesi dokularda yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Dokularda meydana gelen bu hasarların sebepleri arasında proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu ve glikolize proteinlerin biyolojik fonksiyonlarını yerine getirememeleri önemli yer tutmaktadır (Ekmektzoglou ve Zografos 2006).

Diyabete bağlı bozukluklar arasında oksidatif reaksiyonlar önemli bir yer almakta, oksidasyon süresince gelişen serbest oksijen radikalleri, hücre ve dokularda oksidatif hasara yol açmaktadır. Deneysel olarak diyabet oluşturulan deney hayvanlarında ve diyabet hastalarında yapılan araştırmalarda, serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet oluşumu ve gelişiminde rolü olduğu belirlenmştir (Altan ve ark 2006, Akkaya ve Çelik 2010, Styskal ve ark 2012)

Hastalardaki karakteristik klinik semptomlar susama, poliüri, görmede bulanıklık ve kilo kaybı şeklinde gözlenmektedir. İleri aşamalarda ketoasidoz veya hiperosmolar nonketotik diyabet koması ile karşılaşılabilmektedir. Semptomların hafif görüldüğü veya hiç görülmediği durumlarla da sık sık karşılaşılmaktadır. Hafif şiddetli hiperglisemi, doku hasarının gelişimi ile birlikte yıllarca sürebilmektedir (Holt ve ark 2010).

HbAlc, glikozillenmiş hemoglobin olarak bilinir ve hemoglobinin glikozla oluşturduğu bir bileşiktir ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak düzeyleri değişir. Diyabetli hastalarda retrospektif olarak uzun vadeli glikoz kontrolü için gerekli olduğu için HbAlc'nin yaygın kullanımı vardır (Carl ve ark 2003). Diyabetli

hastalarda uzun süreli glikoz düzeyinin gösterilmesinde temel index Hemoglobin A1c (HbAlc) düzeyidir (Yegin ve Mert 2013). HbAlc düzeyi normalde çok düşüktür. HbAlc kan konsantrasyonu yüksek glikoz konsantrasyonuna sahip kişilerde toplam hemoglobinin % 12'si ve üzerine çıkabilmektedir. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğu düşünülürse, HbA1c düzeyleri son dört aylık süreyi içerecek şekilde dolaşımdaki kan şekeri konsantrasyonları için ideal bir göstergedir (Halifeoğlu ve ark 2005).

DM, sığır, at, koyun ve domuzlarda nadir, köpeklerde ise daha sık görülmektedir. Genellikle 4-14 yaş grubu köpeklerde görülmekle birlikte insidensin en yüksek olduğu yaş grubu 7-9'dur. Köpeklerde dişilerdeki insidens erkeklere göre 2 kat daha fazladır. Bu durum kedilerde tam tersinedir. Erkek kedilerde görülme olasılığı dişilere göre 1,5 kat daha fazladır. Hastalığın prevalansı yaşa paralel olarak artış göstermektedir (Çelik ve Bal 2002).

İnsülinin 1921 yılında bulunması ile bütün diyabet tiplerinin tedavilerinde yaklaşım değişmiş olmasına karşın, kesin bir tedavisi yöntemi belirlenememiştir. Enerji için gerekli ve fazla alınan besin maddelerinin vücutta depo edilmesini sağlayan insülin, pankreasın β- hücrelerinden sentezlenir ve diyabetik hastalarda ya insülin üretiminin yetersizliği ya da insüline yanıt alınamaması söz konusudur. Yetersiz insülin ile kan şekerinin yükselmesi, diyabetlilerde kısa ve uzun vadeli komplikasyonların görülmesine yol açmaktadır (Franz 2008).

1.2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabete neden olan sebepler çok çeşitlidir. Çizelge 1.1'de DM'nin etiyolojik sınıflandırılması görülmektedir (ADA 2007).

Çizelge 1.1. DM'nin etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet

A.İmmun aracılı

B.İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet

III. Diğer spesifik tipler

A.β-hücre işlevinde genetik defek

B.İnsülin etkisinde genetik defekt

C.Ekzokrin pankreas hastalıkları

a)Pankreatitis

b)Pankreatektomi

D.Endokrin hastalıklar

a) Akromegali

b) Cushing Sendromu

E.İlaç ya da kimyasallar

F.Enfeksiyonlar

G.İmmun aracılıklı diyabetin ender formları

H.Diyabetle ilişkili diğer genetik hastalıklar

a) Turner Sendromu

b) Down Sendromu

c) Klienfelter Sendromu

IV. Gebelik diyabeti

1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İnsüline bağımlı diyabetes mellitus, çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Uzun dönemde gelişen komplikasyonları ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Tip 1 diyabet, insülin üretiminden sorumlu olan β hücrelerinin hasarı ile sonuçlanan, T-hücre aracılı otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (Paronen ve ark 2000, Couper 2001, Cotellessa ve ark 2003).

Tip 1 diyabet, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin temelinde gelişen multifaktörel bir bozukluktur (Newhook ve ark 2004). Çocukluk çağı Tip 1 diyabet sıklığı ve maksimum tanı yaşının ülkeler ve bölgeler arasında oldukça farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu durum diyet ve yaşam tarzı alışkanlığı ile genetik farklılık ve çevresel etmenler gibi değişkenlerin etkili olabileceğini desteklemektedir (Karvonen ve ark 2000, Cotellessa ve ark 2003).

Tip 1 diyabetin sebepleri tam olarak bilinmemekle birlikte genetik duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin pankreatik beta hücresinin yıkımına neden olan bir immün yanıtı tetikleyebileceği düşünülmiştir. Toksinler, virüsler, diyet ve stres gibi unsurlar Tip 1 diyabetin etiyolojisinden sorumlu tutulan faktörler arasında değerlendirilmektedir (Newhook ve ark 2004).

Tip 1 diyabetteki metabolik anormallikler, insülin eksikliği ve glukagonun göreceli fazlalığı sonucunda oluşmaktadır. Bu normal dışı hormon düzeyleri karaciğer, kas ve yağ doku metabolizmasını derin olarak etkilemektedir (Champe ve ark 2007).

Köpeklerde sıklıkla rastlanan Tip 1 diyabet, β hücrelerinin tamamının veya büyük bir kısmının yıkımı sonucu insülin üretiminin olmaması ile karakterizedir (Şimşek ve İçen 2008, Mori ve ark 2009).

Bu diyabet tipinde β-hücrelerine immunolojik tolerans azalmış olup aktive β-hücrelerine karşı oluşan antikorlarla bu hücreler yıkımlanmaktadırlar. Son zamanlarda diyabet tanısı konulan köpeklerin yaklaşık yarısında β-hücrelerine karşı antikor belirlenmesi bu otoimmun yıkımlanmayı düşündürmektedir (Kuzuya ve ark 2002, Rand ve ark 2004). İmmun-bağımlı yıkım, vaskuler dejenerasyon ya da pankreatitis sonucu oluşan β hücrelerinin kaybı, köpeklerde hızlı ve progresif bir şekilde meydana gelmektedir (Davison ve ark 2003).

1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Hastalarının yaklaşık % 85'inin obez olduğu Tip 2 DM (Sheehan 2003) oldukça yaygın bir hastalıktır ve toplumun yaklaşık % 5-10'unda rastlanmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı 40 yaşından sonra bu hastalığa yakalanır ve aşırı kilo bu hastaların çoğunda belirgin bir özelliktir. Bu tip diyabette insülin salgısı normaldir

hatta insülin salgısı artabilmektedir. Glikozun organizmaya alınmasıyla artan plazma glikoz düzeylerine insülin yanıtında azalma görülmektedir (Cengiz ve Cengiz 2000). Tip 2 diyabetli hastalarda β-hücre disfonksiyonu ve insülin direnci bir arada bulunmaktadır (Champe ve ark 2007).

Kontrol edilemeyen ve sürekli hiperglisemi durumu uzun vadede çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Tip-2 diyabet ile birlikte sıkça görülen şişmanlık yanında, kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, sinir sistemi bozuklukları ile karakterize nöropati, ileri derecede görme bozukluklarına yol açan retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonlar, gangren, felç ya da koroner kalp hastalıkların oluşumu riskini yükseltmektedir (Halifeoğlu ve ark 2005).

Tip 2 DM'deki kan şekerinin yükselişi serbest radikal oluşumunu artırır. Glikozun otooksidasyonuyla, son yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren yüksek reaktif bileşikler olan serbest radikaller fazla miktarda oluşmakta ve oksidan/antioksidan denge bozulmakta ve bütün bunların sonucu oksidatif stres artmaktadır. Kan şekerinin artışındaki aşırı oksidatif stresin damar duvarlarında ve plazmada lipid peroksidasyonunu artırmasıyla aterosklerozis oluşumu arasında ilişkiler olduğu belirlenmiştir (Mezzetti ve ark 2000, Vanizör ve ark 2001).

Tip 2 diyabet kedilerde görülen en yaygın diyabet tipidir (Zerbe 2001, Rand ve Marshall 2005). Anormal insülin salınımı ve insülin direnci olmak üzere iki faktör ile karakterizedir (Rand ve ark 2004, CE Reusch ve ark 2006) ve hedef dokularda insüline karşı direnç gelişimi gözlenmektedir (Steppan ve ark 2001).

Bu diyabet tipinde insülin salınımında hem yetersizlik hem de artış meydana gelebilmektedir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde aslında gerçek bir yüksek insülin salınımı olmasına karşın glikoz düzeyleri normaldir. İleriki dönemlerde ise, insülin salınımı glikoz düzeyinin kontrolünde yetersiz kalır ve kan glikoz düzeyi artar. Oluşan kan glikoz düzeyine bağlı olarak β-hücreleri sürekli ve şiddetli uyarıya maruz kalmaktadırlar. Bu durum β-hücrelerinde fonksiyon kaybına ve yeterli insülin salgılanmamasına neden olmaktadır (Rand ve ark 2004).

Tip 2 diyabette pankreas normal görünümlü olmasına karşın genellikle

Langerhans adacıklarında belirgin olmak üzere spesifik dejeneratif lezyonlara rastlanmaktadır. Adacıklarda belirgin amiloid birikimi diyabetli çoğu kedide β-hücrelerinde dejeneratif değişikliklerle birlikte en yaygın gözlenen pankreatik lezyondur (O'Brien 2002, Weaver ve ark 2006).

1.3. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması olarak tanımlanan oksidatif streste, artan serbest radikaller lipid, protein ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybolasına, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişimlere ve genetik mutasyonlara neden olmaktadır. Zararlı radikallerin etkisiyle baş edebilmek için organizma bazı antioksidan savunma sistemlerine (enzimatik ve non enzimatik) sahiptir (Çavuşoğlu 2009). Artan Oksidatif stres, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini de artırmaktadır (İlhan ve ark 2014).

Diyabeti karakterize edici özelliklerden biri olan hiperglisemi ile aşırı miktardaki glikoz hücrelere gönderilerek glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsüne glikozun aktarılması artmaktadır. Bu durum mitokondriyal süperoksit dismutazın (SOD) temizleyeceğinden daha fazla serbest radikalin üretilmesine sebebiyet verecek ve reaktif oksijen türü (ROS) üretimi ile yıkımı arasındaki denge üretim kısmına kayacağından oksidatif stres şekillenecektir (Lushchak ve Gospodaryov 2012).

Oksidatif stres DM'un patogenezinde büyük önem arzetmektedir. Serbest radikallerin organizmada meydana geliş hızıyla yok edilme hızı bir denge içerisinde olduğu sürece vücut, serbest radikallerin zararlarından etkilenmez. Günümüzde pek çok çalışmada serbest radikallerin proteinler, lipitler, DNA ve hücrenin diğer bileşenleri üzerinde yol açtığı oksidatif hasar araştırılmaktadır. Pankreas langerhans adacıklarında SOD, CAT, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin antioksidan kapasitelerinin, böbrek, karaciğer iskelet kası gibi diğer dokulara göre daha düşük olduğu (Robertson ve ark 2004), pankreasın β-hücrelerinin oksidatif strese en duyarlı oluşumlardan biri olduğu bilinmekte ve bu hücrelerde gözlenen hasarın yüksek glikoz düzeylerinin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Robertson ve ark 2004, Altan ve ark 2006). Oksidatif stres, hem β-hücre fonksiyon bozukluklarında hem de insülin direncinde önemli rol oynamaktadır (Drews ve ark

2010).

Proteinlerin oksidasyonu geçen yüzyılın ortalarından itibaren yoğun bir şekilde araştırılmış olmakla birlikte, bu reaksiyon ürünlerinin in vivo oksidatif hasarın belirteçleri olarak kullanımı ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Oksidatif stres ile yüksek glikoz düzeyleri arasındaki yakın ilişki fikri in vivo çalışmalarla da desteklenmiştir. Araştırmacıların görüşleri arasında, hidrojen peroksidin, •OH radikaline dönüşmesiyle insülin-reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında kilit rol oynayabileceği görüşü bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen ifadesini azaltması ve β- hücre apoptozuna yol açması da bu görüşü desteklemektedir (Kayalı ve Çakatay 2004, Altan ve ark 2006).

1.4. Diyabet ve Antioksidanlar

ROS'larının organizmada meydana getirdiği hasarı engellemek amacıyla organizmada rol alan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilmektedir. Serbest oksijen radikalleri ile ilgili bilgiler 50 yıldan daha uzun bir süredir bilinmesine karşın, ancak son 20 yıldır antioksidanların hastalıklara karşı koruyucu etkisi büyük önem kazanmıştır (Sezer ve Keskin 2014). Hücrelerde meydana gelen zararlı oksijen moleküllerini etkisizleştirmekte görevli olan antioksidanlar (Cherubini ve ark 2005), peroksidasyon zincir reaksiyonunu inhibe ederek ya da ROS'larını toplayarak lipid peroksidasyonunu engellemektedirler (Halifeoğlu ve ark 2005). Oksidan/antioksidan dengesinin serbest radikallerin üretiminin artması, antioksidanların aktivite kaybı ya da yeterli olmaması gibi sebeplerle bozulması ile oksidatif stres oluşturarak hücresel yapılar ve moleküllerde oksidan madde birikmesine ve birçok fizyolojik olaylarda aksamalara yol açmaktadır. ROS'ların zararlı ve yararlı etkileri arasında bulunan hassas dengenin korunması oldukça önemlidir. Aerob organizmalarda serbest radikallerin oluşumu sonucu, vücutta oluşturulan hasarı engellemek için radikal oluşumunu önleyen ve oluşan zararı en aza indiren, antioksidan olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (Valko ve ark 2007). Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı ya da enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar (Halifeoğlu ve ark 2005).

Enzimatik antioksidanlar sitokrom oksidaz, SOD, CAT, GSH-Px, glutasyon-transferaz, eozinofil peroksidaz, oksijenaz-L, hidroperoksidaz, tioredoksin reduktaz ve nitrikoksid sintazdan oluşmaktadır (Valko ve ark 2007, Sezer ve Keskin 2014).

Enzimatik olmayan antioksidanlar ise E ve C vitaminleri, β-karoten, oliamin, metallotionin, melatonin, koenzim Q-10, NADPH, sistein, hemosistein, adenozin, metionin, fitoöstrojenler, ürat, lipoik asit, ubikuinol, polifenoller, flavonoidler, seruloplazmin, taurin, bilirubin, hemoglobin, reveretrol, s-adenozil L-metionin, lökopen, nitrosidler, idebenonun, propofolun, manganez (Mn) ve selenyum (Se)'dan oluşmaktadır (Valko ve ark 2007, Sezer ve Keskin 2014).

Diyabetik hastalarda serbest radikallerin oluşumunun artışına ve radikal bağlayıcı sistemlerin yetersizliğine bağlı olarak, bu tür hastalıklarda antioksidan ihtiyacının daha yüksek olabileceği görüşü ön plana çıkarılmıştır (Halifeoğlu ve ark 2005). Serbest radikal üretimi artışının ya da antioksidan savunma mekanizmasının bozulmasının diyabette etkin rol alması, bu hastalığın gelişimine yol açan nedenlerin ortadan kaldırılmasında ve hastalığın tedavi edilmesinde antioksidanların kullanılabileceği düşüncesinin oluşmasına ve bu konuda araştırıcıların odaklanmalarına yol açmıştır (İlhan ve ark 2014).

Çizelge 1.2. Ana antioksidanların sınıflandırılması (Çaylak 2011).

Antioksidan Enzimler	**Rolü**	**Özellikleri**
Superoksit dizmutaz (SOD)	O_2^-'i H_2O_2'ye dönüştürmek	Manganez (Mn-SOD), Bakır ve çinko (CuZn-SOD), Mn ve Fe (MnFe-SOD), Ni (Ni-SOD) ve Bakır (Cu-SOD) içerir.
Katalaz (CAT)	H_2O_2'yi H_2O'ya çevirmek	Peroksizomlerde bulunan tetramerik bir protein.
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	H_2O_2 ve lipit peroksitlerini etkisizleştirmek	Selenoprotein (Se2+ içerir), dahaçok sitozolde, az olarak mitokondride bulunur ve GSH kullanmaktadır.
Antioksidan Vitaminler	**Rolü**	**Özellikleri**
Alfa tokoferol	Lipit peoksidasyonunu kırmak. Lipit peroksitlerini O_2^- ve OH'yi temizlemek.	Yağda çözünmektedir.
Beta karoten	Peroksi radikalleri ile O_2^- ve OH'yi temizlemek. Vitamin A oksidasyonunu önlemek. Geçiş metallerini bağlamak.	Yağda çözünmektedir.
Askorbik asit	Direk olarak O_2^-, OH ve H_2O_2'yu temizlemek. Nötrofiller tarafından uyarılan antioksidanları nötralize etmek. Vitamin E rejenerasyonunu sağlamak.	Suda çözünmektedir.

1.4.1. Antioksidan Enzimler

Süperoksit dismutaz (SOD)

Serbest radikallere karşı vücuttaki ilk savunma işlemi SOD enzimi aracılığı ile gerçekleşmektedir. SOD, endojen olarak üretilen ve organizmadaki her hücre için esansiyel bir enzimdir. Peroksinitrit oluşumunu önleyici ve hücre hasarına neden olan süperoksit radikalini, daha az zararlı hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürücü etkisiyle organizmayı oksidanların zararlı etkisinden korur (Sharma ve ark 2013, Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Beş farklı formda bulunan hücresel SOD, farklı prostetik gruplar taşıyan metalloenzim bir grubunun bir üyesidir. Vücutta en fazla bulunan bakır (Cu) çinko (Zn) CuZn-SOD sitoplazmada, Mn-SOD, mitokondride bulunmaktadır. Fe- SOD, E. Coli, Bacteroides fragilis ve Propionibacterium shermanii bakterilerinde anaerobik ortamda Fe içeren, aerobik ortamda ise Mn içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem şeklinde bulunmaktadır. Ni-SOD, Str. griseus bakterisinde tanımlanan homotetramerik yapılı bir izoenzimdir. Marklund tarafından 1982'de tanımlanan ekstraselüler SOD, CuZn- SOD'dan farklı olarak Cu ve Zn taşıyan salgısal SOD'dur. Ekstraselüler SOD, sadece fibroblast ve endotelyal hücreler tarafından sentez edilmekte ve heparin sülfatlara bağlı olarak hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir. Damar endotelinden salınan endotelyal heparin gevşetici faktör plazmada süperoksit tarafından nötralize edildiği için ekstraselüler SOD damar tonusunun düzenlenmesinde muhtemel rol oynamaktadır. SOD, ROS'lardan süperokside bir elektron vererek H_2O_2'ye indirgerken; CAT ve Se-bağımlı glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ise H_2O_2'yi suya indirgemektedir. SOD'un antioksidan etkisi süperoksit ile Fe^{+3}'ün, Fe^{+2}'ye indirgenmesi sonucunda hidroksil radikalinin oluşmasının engellenmesi şeklindedir (Çaylak 2011).

Bir metalloprotein olan SOD, bir süperoksit molekülünü O_2 molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H_2O_2'e indirgemektedir. Bu dismutasyon reaksiyonu superoksit radikalinin anyon ve katyon formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden de oluşmaktadır. Ancak fizyolojik şartlarda (pH 7,35- 7,45 arasında) bu reaksiyon çok daha yavaş oluşmaktadır. SOD enzimi varlığında pH en az 7,4 olduğu şartlarda bu reaksiyon 4 kat daha hızlı olmaktadır (Cherubini ve ark 2005, Valko 2006).

$$O^{-}_2 + O^{-}_2 + 2H^{+} \xrightarrow{SOD} O_2 + H_2O_2$$

Diyabette uzamış hipergliseminin, SOD enziminin progresif glikasyonuna ve dolayısı ile aktivitesinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (Koca ve ark 2008).

Diyabette SOD düzeylerinin arttığı (Kesavulu ve ark 2001), değişmediği (Memişoğulları ve ark 2003) veya azaldığı (Elmalı ve ark 2004) şeklinde birbiriyle çelişen çalışmalar vardır.

Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde özellikle karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yoğun olarak bulunmaktadır (Finaud ve ark 2006). Kalp, iskelet kası ve beyin ise düşük miktarlarda CAT içermektedir. Enzim, hidrojen peroksidi su ve atomik oksijene indirgemektedirler. Bu enzimlerin aktiviteleri artmadan SOD'un aktivitesinin artması hidrojen peroksitin birikmesine ve böylece hidroksil radikallerinin oluşmasına yol açmaktadır (Valko ve ark 2007, Çaylak 2011).

Sumer ve Dounce isimli araştırıcılarca 1937'de saflaştırılan CAT, yapısında Fe^{+3} bulunduran 4 hem grubundan meydana gelmiş bir hemoproteindir. Hücrenin peroksizomlarında bulunan CAT enzimi, hidrojen peroksidin dismutasyonundan sorumlu olduğundan, en yüksek aktiviteye peroksizomların yoğun bulunduğu doku ve organlarda (kemik iliği, kan, böbrekler, karaciğer ve müköz membranlar) rastlanmaktadır (Cherubini ve ark 2005, Valko 2006, Tabakoğlu ve Durgut 2013)

$$2H_2O_2 \xrightarrow{katalaz} 2H_2O + O_2$$

SOD ve CAT'ın antioksidan etkilerinin ilk reaktif ürünleri olan superoksit radikal ve hidrojen peroksidi katalize edici etkileri nedeniyle diğer antioksidanlardan daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir (Chaturvedi 2009, Milesi ve ark 2009).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon redoks döngüsü, hücre içi hidroperoksitlerin redüksiyonunda önemli derecede rol almaktadır. GSH-Px, dört atom Se bağladığı için seleno-sistein bileşikleri sınıfına girmektedir ve bu özellikleri ile katalitik aktiviteye sahip

olmaktadır. Ko-subtsrat olarak glutasyona ihtiyaç duymaktadır (Valko 2006, Çaylak 2011).

GSH-Px, glutasyonu okside ederek H_2O_2'yu H_2O'ya indirgemektedir. Glutasyonun okside formunun (GSSG) tekrar GSH'ya redüksiyonu ise glutasyon redüktaz ile sağlamaktadır. SOD maksimum etkinlik için Cu, Zn ve Mn; GSH-Px Se ve CAT demir (Fe) gibi geçiş metallerinin kofaktörlüğüne ihtiyaç duymaktadır (Valko 2006, Çaylak 2011).

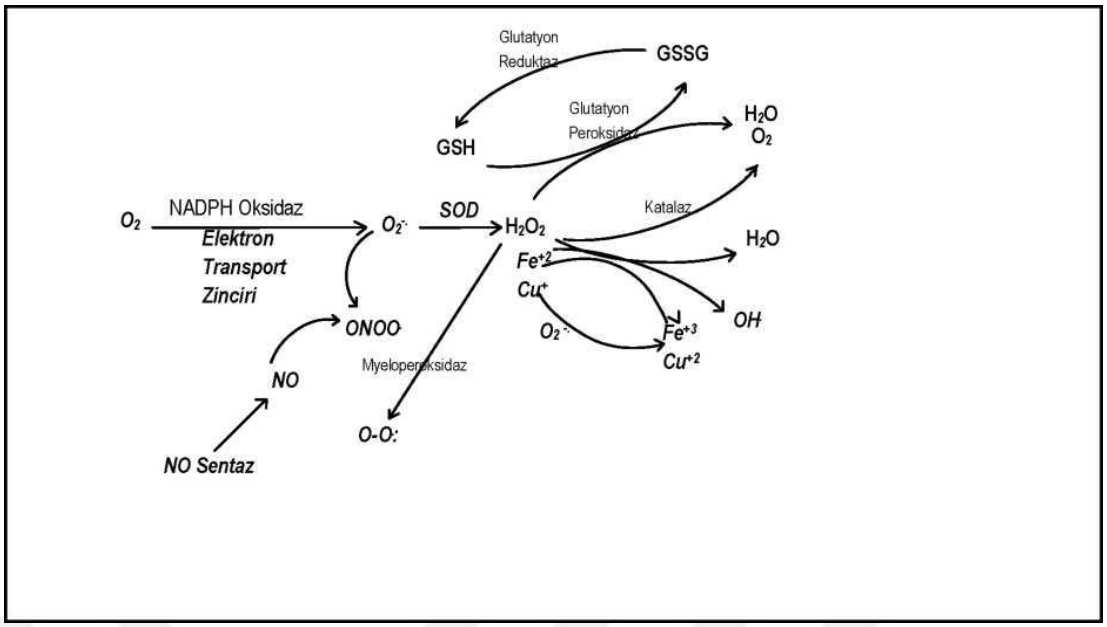
GSH-Px, hücrede asıl olarak sitoplazma ve mitokondride bulunmaktadır ve peroksizomlar dışında meydana gelen H_2O_2'nin dismutasyonunda kullanılmaktadır (Sezer ve Keskin 2014).

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GSH-Px} GSSH + 2H_2O$$

$$2GSH + ROOH \xrightarrow{GSH-Px} GSSH + ROH + H_2O$$

GSH-Px, bir fosfolipaz aracılığı ile membran fosfolipitlerinden ayrılan yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksitin her ikisi üzerine etkilidir. GSH-Px, fosfolipaz enziminin etkisiyle membran fosfolipitlerinden ayrılan yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidin zararlı etkilerini yok etmektedir. Bu enzim ile birlikte eritrositlerin membran yapıları korunur ve hemolize karşı mukavemeti artar. Hücre membran lipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitleri oksitlenmeden korunarak membranın dayanıklılığı sağlanmış olur (Yegin ve Mert 2013).

Serbest radikallerin enzimatik detoksifikasyonu Şekil 1.1'de gösterilmiştir (Vincent ve ark 2004).



Şekil 1.1. Serbest radikallerin oluşum ve enzimatik detoksifikasyonu (Vincent ve ark 2004).

1.5. İnsülin Biyosentezi, Salınımı ve Etkisi

Glikozun dokular içine girmesi için insülin ya da insülin benzeri ajanlar gereksinim vardır. Anabolik bir hormon olan insülinin yetersizliğinde glikoz, kan ve yağ dokusuna yeterince taşınamaz. Hormonun eksikliği aynı zamanda artmış hepatik glikogenoliz, glikoneogenez ve ketogeneze yol açar. Sonuç olarak, hiperglisemi ile birlikte metabolik asidoz (ketoasidozis) gelişmektedir. Hiperglisemi ise osmotik diürez oluşumu ile ciddi su kayıplarına neden olan glikozüriye yol açar. Plazma glikoz düzeyi insanlarda normal renal glikoz eşiğini (180-250 mg/dl) aştığı zaman önemli ölçüde osmotik diürez oluşmaktadır (Stephenson ve ark 1995). Oluşan diürez sonucu, dehidratasyon ile sonuçlanan su kaybı artmakta ve damar içi hacim ve hücresel membran fonksiyonlarına yararlı etkileri olan birçok iyon (sodyum, potasyum (K), klorit, magnezyum ve fosfat) suyla birlikte atılmakta (Schade 1988). ve hipotansiyonla birlikte damar içi hacimde azalmalar ve şok oluşabilmektedir. Keton cisimciklerinin hidrojen iyonları ve anyonlarına ayrışarak etki göstermesi sonucu sistemik asidoz oluşmaktadır. Ketoasidoz, hücresel fonksiyonlar üzerinde kardiovasküler yıkıma yol açan birçok zararlı etkiye sahip bir bozukluktur (Stephenson ve ark 1995).

İnsülin hormonu, DNA ve RNA sentezini artırarak büyüme ve farklılaşmayı hızlandırmaktadır. Hücre içerisine dolaşımdaki amino asitlerin girişini artırmakta,

sentez başlatıcı faktörleri de aktive ederek translasyonu hızlandırmakta ve transport mekanizmalarla ilgili zar proteinlerinin sentezini artırmaktadır. Aynı zamanda Na-K ATPaz'ı uyararak hücrelere K girişini artırmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark 2010).

1.5.1. Biyosentezi

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde sentez edilmektedir. Başlangıçta tek zincirli 114 aminoasitli polipeptid bir prekürsör (preproinsülin) olarak sentezlenmektedir. Sonrasında proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak 84 amino asitli proinsülin ortaya çıkmaktadır. Proinsülinden 31 aminoasitlik bir internal parçasının ayrılması, C peptidi ve birbirlerine disülfid bağ ile bağlı olan insülinin A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) zincirlerini oluşturmaktadır. Olgun insülin molekülü ve C peptid birlikte depolanmakta ve beta hücrelerindeki sekretuvar granüllerden birlikte salınmaktadır. İnsüline nazaran hepatik yıkıma daha az duyarlı olan C peptid, insülin salınımının belirlenmesinde yararlı bir belirteçtir ve hipogliseminin değerlendirilmesinde endojen-eksojen insülin ayrımının yapılmasında yardımcı olmaktadır. Artık insan insülini rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Bir veya daha fazla aminoasitte yapılan yapısal değişiklik, insülinin fiziksel ve farmakolojik karakteristiklerinin modifiye edilmesine yardımcı olmaktadır (Champe ve ark 2007, Fauci 2008, Kalaycıoğlu ve ark 2010).

İnsülin sitozoldeki granüllerde toplanmakta ve uygun uyarıyla ekzositozola salınmaktadır. İnsülin karaciğerde ve daha az miktarda böbreklerde bulunan insülinaz enzimi ile yıkılmaktadır. İnsülinin plazma yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır. Bu kısa etki süresi, hormonun dolaşımdaki düzeylerinde hızlı değişikliklere olanak sağlamaktadır. İnsülinin glikoz metabolizmasına etkisi karaciğer, kas, yağ dokusunda çok daha net olarak gözlenmektedir. Karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi engelleyerek glikoz üretimini azaltan hormon, kas ve karaciğer dokusunda hücre zarındaki glikoz taşıyıcılarının sayılarını çoğaltarak glikoz alımını da arttırmaktadır. İnsülin, yağ dokusunda hormona duyarlı lipazın aktivitesini engelleyerek yağ asitlerinin dolaşımdaki düzeylerini azaltmaktadır. İnsülin, glikozun yağ hücrelerine taşınmasını ve metabolizmasını artırmakta ve böylece triasilgliserol sentezinde gerekli olan gliserol-3-fosfat elde edilmiş olmaktadır. Ayrıca hormon, birçok dokuda amino asitlerin hücreye girişini ve protein sentezini de uyarmaktadır

(Champe ve ark 2007).

1.5.2. Salınımı

İnsülin salınımı glukagon salınımı ile yakından ilişkilidir. Pankreas tarafından salgılanan insülin ve glukogonun göreceli miktarı hepatik glikoz yapımının hızıyla düzenlenmektedir. Bu da periferik dokulardaki glikoz kullanımıyla dengeli bir şekilde yürütülmektedir (Champe ve ark 2007).

İnsülin salınımını aminoasitler, ketonlar, çeşitli besinler, gastrointestinal peptitler ve nörotransmitterler etkilemekle birlikte, insülin salınımının ana düzenleyicisi glikozdur. 3,9 mmol/L (70 mg/dl) üzerindeki glikoz düzeyleri insülin sentezini uyarmaktadır (Fauci 2008).

Glikoz, beta hücresine glikoz taşıyıcısı (GLUT2) tarafından yapılan transport ile başlayan bir dizi düzenleyici basamak aracılığı ile insülin salınımını uyarmaktadır. Glikokinaz ile glikoz fosforilizasyonu glikoz ile düzenlenen insülin salınımını kontrol eden hız kısıtlayıcı basamaktır (Fauci 2008).

Glikozfosfatın glikoliz yoluyla ileri metabolizması, ATP duyarlı K^+ kanallarının aktivitesini engelleyip ATP'yi oluşturmaktadr. Bu kanal iki farklı proteinin oluşturduğu bir komplekstir; bunlardan biri bazı oral hipoglisemiklerin (sülfonilüreler, meglitinidler gibi) reseptörüdür, diğer alt ünite içeri rektifiye bir K^+ kanal proteinidir. Bu K^+ kanallarının engellenmesi, beta hücre zarı depolarizasyonunu uyarmakta bunun sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum hücre içine girmekte ve insülin salınımını uyarmaktadır (Fauci 2008).

1.5.3. Etki Mekanizması

İnsülin portal vene salındıktan sonra yaklaşık % 50'si karaciğer tarafından uzaklaştırılmakta ve yıkılmaktadır. Ekstre edilmemiş insülin sistemik dolaşıma geçmekte ve hedef bölgelerde reseptörüne bağlanmaktadır. İnsülin reseptörü hücre zarına bağlanan reseptörlerin tirozin kinaz sınıfındadır. Reseptöre insülin bağlanması intrensek tirozin kinaz aktivitesini stimüle etmektedir. Tirozin kinaz aktivitesinin stimüle olması reseptör otofosforilasyonuna ve insülin reseptör substratı gibi

intrasellüler sinyalizasyon moleküllerinin toplanmasına yol açmaktadır. Bu ve diğer adaptör proteinler, en sonunda insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının karmaşık bir kanadını başlatmaktadır. Örneğin, phosphatidylinositol-30-kinaz yolunun aktivasyonu glikoz taşıyıcılarının (GLUT4 gibi) hücre yüzeyine translokasyonunu stimüle etmektedir. Bu olay iskelet kasına ve yağ hücresine glikoz alımı için çok önemlidir. Diğer insülin reseptörü sinyalizasyon yollarının aktivasyonu glikojen sentezini, protein sentezini, lipogenezi ve insüline cevaplı hücrelerdeki değişik genlerin regülasyonunu indüklemektedir (Fauci 2008).

Glikoz homeostazisi hepatik glikoz üretimi, periferik glikoz alımı ve kullanımı arasındaki titiz bir ayarı yansıtmaktadır. İnsülin bu metabolik dengenin en önemli düzenleyicisidir, ancak nöral uyanlar, metabolik sinyaller ve hormonları (glukagon gibi) içeren diğer yolların etkisi, glikoz sağlanması ve kullanımının kontrolü ile sonuçlanmaktadır. Açlık durumunda düşük insülin düzeyleri hipoglisemiyi önlemek için hepatik glikoneogenezi ve glikojenolizi teşvik etmektedir. Düşük insülin düzeyleri glikojen sentezini ve insülin duyarlı dokularda glikoz alımını azaltmakta ve depolanmış prekürsörlerin mobilizasyonunu kolaylaştırmaktadır. İnsülin düzeyinin azalması, karaciğer ve adrenal medüllada glukagonun glikojenolizi ve glikoneogenezi stimüle etmesine izin vermektedir. Bu süreçler beyne yeterli glikoz sağlanması için kritik değerdedir. Açlık sürecinin tersine, yemek sonrası dönemde glikoz yüklemesi insülinde artışa, glukagonda düşüşe neden olmaktadır. Yemek sonrası glikozun majör kısmı iskelet kası tarafından kullanılmaktadır. Başta beyin olmak üzere diğer dokular glikozu insülinden bağımsız bir şekilde kullanmaktadırlar (Fauci 2008).

1.6. Diyabet ve Eser Elementler

Klasik antioksidanların yanı sıra diyabette eser elementlerin de önemli rolleri vardır. Cu ve Zn, SOD enzim aktivitesi için gerekli olup diyetteki eksikliklerinin lipid peroksidasyonu ile sonuçlandığı, çalışmalarla gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda Zn eksikliği sıklıkla tanımlanan bir tablo olmuştur ve idrarla Zn atılımının sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Artmış Zn atılımının hipergliseminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Antioksidan özelliklerinin yanı sıra Zn, insülin sentezi, depolanması, sekresyonu ve hekzamerik yapı bütünlüğünün

korunmasında görev aldığı için eksikliğinde adacık hücrelerinden insülin salınımını etkileyeceği, bu durumun da Tip 2 diyabetteki sorunları arttıracağı düşünülmektedir. Redoks-aktif bir metal olan Cu, oksidatif hasarı başlatabilme kapasitesine sahiptir. Yüksek konsantrasyonda lipidler, proteinler ve DNA'da oksidatif hasara yol açmaktdır. Ancak Cu-ZnSOD enziminin bir parçası olduğundan, optimal antioksidan savunma mekanizması için Cu'ya gereksinim vardır ve Cu konsantrasyonlarındaki düşüşlerin vücudun oksidatif stresle baş edebilme gücünü azaltabildiği düşünülmektedir (Koca ve ark 2008).

1.6.1. Çinko

Karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit metabolizması, gen ekspresyonu, hem sentezi, embriyogenez ve üremede görevleri olan Zn, biyolojik zarların ve iyon kanallarının stabilitesi ve bütünlüğünü koruyan, bütün organ, doku ve vücut sıvılarında bulunan biyolojik bir eser elementtir. Besinlerle alınan Zn'nin % 15-30'u duodenumdan emilmekte, % 70'i dışkı ile ve bir miktarı ise idrar ve ter ile atılmaktadır. Metabolizmasında başlıca rol alan organ karaciğerdir (Belgemen ve Akar 2004). Tip 2 diyabetli obezlerde (Konukoğlu ve ark 2004, Kazi ve ark 2008) ve obez farelerde (Chen ve Lin 2000) kan Zn seviyeleri düşük düzeylerde bulunmuştur.

Obezitede Zn metabolizması ve inflamatuar durum arasında yakın bir ilişki vardır (Weisstaub ve ark 2007). Diyetlerinde normal düzeylerde Zn alan obez bireyler normal kilolu sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında artmış insülin üretimi, değişmiş lipid profili, Zn durumunda genel bir bozulma (düşük plazma Zn ve azalmış hücre içi Zn içeriği) ve artmış bir inflamasyon durumu gözlenmektedir (Costarelli ve ark 2010).

Zn yetersizliği, azalmış insülin salınımı ve insulin direncinin artışı ile de ilgilidir (Viktorínová ve ark 2009, Wiernsperger ve Rapin 2010). Obez çocuklarda Zn ilavesinin serum glikoz, insülin ve insülin direnci değerlerinde önemli bir azalmaya neden olduğu kaydedilmiştir (Casimiro ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda Zn'nin glikojen-regüle enzim glikojen sentaz kinaz 3'ü inhibe etme özelliğinden dolayı insülin benzeri hareket ettiği bildirilmiştir (Wiernsperger ve Rapin 2010).

DM'li hastalarda plazma Zn seviyelerinin düşük ve yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Toker ve ark 2001, Jansen ve ark 2009, Rungby 2010).

İnsülinin yapısal konformasyonunda, pankreastan salgılanması ve depolanmasında ve insülinin sinyal yollarında önemli rolleri olan bir element olması nedeniyle şeker hastalığının başlangıcında Zn eksikliğinin etkili olabileceği bildirilmiştir (Song ve ark 2005). Epidemiyolojik çalışmalar, içme suyundaki düşük Zn konsantrasyonlarının Tip 1 diyabet oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Stephenson ve ark 1995, Zhao ve ark 2001). Deneysel hayvan modellerinde Zn şelatlarının tavşan, fare, hamster gibi bazı memeli türlerinde β-hücre harabiyeti oluşturarak (Goldberg ve ark 1990, Goldberg ED 1991) ya da kan glikoz düzeyini önemli ölçüde arttırarak (Kechrid ve ark 2001) diyabeti tetiklediği bildirilmektedir.

1.6.2. Bakır

İnsan ve hayvan vücudunda eser düzeyde bulunan Cu, sitokrom c oksidaz, SOD, tirozinaz, dopamin α-hidroksilaz ve lizil oksidaz gibi birçok metallo- enzimin integral bileşenidir. Cu metalloproteinlerinin esas fonksiyonu oksidasyon-redüksiyon tepkimelerini kapmaktadır (Angelova ve ark 2011).

Diğer taraftan obez kişilerdeki serum Cu yüksekliğinin artan serum seruloplazmin düzeyleri ile maskelendiği öne sürülmüştür (Klevay 2010). Akut faz cevabında çeşitli proteinler üretilmektedir ve bu üretim yeri genelde karaciğerdir. Karaciğerde enfeksiyona ve doku hasarına yanıt olarak üretilen bu proteinlerden biri de seruloplazmindir. Seruploplazminin özellikle obezlerde artmış olduğu bilinmektedir (Kim ve ark 2011). Dolayısıyla dolaşımdaki Cu'nun, taşıyıcısı olan bu protein seviyesindeki yükseklik nedeni ile gerçek Cu sonucunu vermediği düşüncesi yaygındır. Bu nedenle obezlerde Cu durumunu değerlendirmek için eritrositlerde ekstrasellüler SOD, lökosit Cu'yu, platelet sitokrom c oksidaz ve serum lizil oksidaz ölçümlerinin daha duyarlı olacağı öne sürülmüştür (Klevay 2010).

Cu eksikliği çeşitli kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (Cai ve ark 2005). Cu eksikliği, yüksek tansiyon, inflamasyonun artması, anemi, azalmış kan pıhtılaşması ve muhtemelen arterioskleroz gibi sistemik etkilere yol açmaktadır. Bugüne kadar Cu yetersizliğinin diyabetin oluşumu üzerindeki etkisinin nedenlerini gösteren net bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte farelerde Cu takviyesinin, oksidatif stresin bastırılması aracılığıyla STZ kaynaklı Tip 1 diyabeti önleyebildiği

bildirilmektedir (Sitasawad ve ark 2001). Aşırı Cu yüklemelerinin diyabete neden olup olmadığı ele alınmamıştır, ancak birkaç çalışma da dolaylı olarak aşırı Cu yüklemelerinin diyabetik komplikasyonların ortaya çıkışında önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir. Diyabetik hastalarda veya sıçanlarda kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği (Cooper ve ark 2004) ve aynı zamanda sıçanların gözlerini diyabetin komplikasyonlarından korumada etkili olduğu bulunmuştur (Hamada ve ark 2005).

1.6.3. Demir

Fe, oksijein taşınma ve depolanmasında, elektron taşınmasında, oksidatif metabolizmada, hücrenin büyüme ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalize edilmesinde gerekli olan vazgeçilmez bir eser elementtir. Vücuttaki toplam Fe miktarı yaklaşık 3-5 g'dır ve bunun büyük çoğunluğu hemoglobin molekülünün yapısındadır (Gkouvatsos ve ark 2011, Lynch 2011).

Fe eksikliğinin en önemli sebebi diyetle alınan ile büyüme ve metabolizma için ihtiyaç duyulan Fe arasında oluşan dengesizliktir. Erişkinlerde eritrositlerin yapımı için gerekli Fe'nin % 95'i yaşlı eritrositlerin yıkımlanmasından sağlanırken, çocuklarda hızlı büyüme nedeni ile yıkılan eritrositlerden sağlanan Fe miktarı ancak % 70'tir. Bu dönemde eritropoez ve diğer hayati fonksiyonlar için gerekli Fe'nin % 30'unun diyetle alınması gerektiğinden diyetteki eksiklikler daha kolaylıkla Fe yetersizliklerine yol açabilmektedir. Çocuklukta gözlenen Fe eksikliğinin en önemli sonuçlarından birisi de, ileriki yıllarda eksiklikler giderilse dahi yıllarca devam edebilecek hatta erişkin hayata yansıyabilecek mental defektleridir. Erişkin yaşamda Fe eksikliği günlük performanda azalma ve üretim gücünün düşmesi ile ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Diyetle alınan Fe'nin % 10'u emilmektedir. Fazlası organizmadan kolaylıkla atılamamaktadır ve serbest radikal gibi davranıp oksidatif hasara sebep olabilmektedir (Uysal 1999).

Fe eksikliği anemisinin, diyabet ve diyabetik komplikasyon riskini arttırdığı açık olmamakla birlikte, insülin aktivitesini hassaslaştırabileceği bildirilmektedir. Geçici bir anemi veya Fe eksikliğine neden olabilen kan bağışının, diyabetik ve diyabetik olmayanlarda insülin fonksiyonunun artması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Fernández ve ark 2002, Fernández ve ark 2005). Kan bağışının diyabetik komplikasyon riskini de azalttığı bilgisi hala belirsizliğini korumakla birlikte sağlıklı

bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı (Meyers ve ark 1997) bilinmektedir. Aşırı Fe'nin de, insülin direnci ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cutler 1989).

1.6.4. Manganez

Manganez arjinaz, kolinesteraz, fosfoglukomutaz, piruvat karboksilaz, mitokondriyal SOD gibi önemli enzimlerin kofaktörü olan çoğunlukla karaciğer, kemik ve böbreklerde bulunan esansiyel bir elementtir (Zheng ve ark 2011). Mn'nin iskelet büyümesi ve gelişmesinde, lipid sentezi ve metabolizmasında, kolesterol metabolizmasında, protein ve nükleik asit metabolizmasında, tiroid hormon sentezinde ve glikoz metabolizmasında fonksiyonu vardır (Santamaria ve Sulsky 2010, Zheng ve ark 2011). Eksikliğinde ataksi, işitme kaybı, diyabet, tendon ve bağlarda zayıflık görülmektedir. Aşırı Mn toksikasyonu durumunda ise organizmada Fe eksikliği ve buna bağlı anemi gelişmektedir. Şiddetli hepatit ve kalp krizi geçiren hastalarda diyaliz hastalarında yüksek Mn seviyeleri bulunmuştur (Zheng ve ark 2011).

Devries ve ark (2008) obez kadınlarda kontrol grubuna göre manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) enzim düzeyinde bir faklılık bulamamıştır. Ayrıca MnSOD ve vücut yağ yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamıştır.

Mn, glukozun vücutta metabolize edilmesine yardımcı olmaktadır. Diyabetli hastalarda genellikle Mn eksikliği gözlenmektedir. Ancak bu konuda yapılan araştırmalar da çelişkilidir (Walter ve ark 1991, Ekmekcioglu ve ark 2001, Nicoloff ve ark 2004).

Ekmekcioglu ve ark (2001) diyabetli kişilerde serum Mn seviyeleri düşük bulunduğu bildirmesine karşın, Tip 1 diyabetli çocuklarda serum Mn düzeylerinin kotrollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Nicoloff ve ark 2004). Ayrıca yüksek serum Mn seviyesine sahip diyabetiklerde intra arterial plak oluşumu ve ardından kalp krizlerine kadar varan komplikasyonlara yol açan Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) kolesterol oksidasyonundan daha iyi korunabildiği bildirilmektedir (Leonhardt ve ark 1996).

1.6.5. Krom

Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarında hayati fonksiyonlara sahip olan krom (Cr), vücut yapı elemanları için esansiyel bir elementtir. Cr, normal glikoz toleransının idamesinde fonksiyon görmekte ve bunu insülinin etkinliğini artırarak göstermektedir. Literatürde diyet sonrası plazma glikoz düzeyindeki yükselmeyle birlikte Cr düzeyinde düşüş olduğu ve bu düşüşün tek başına idrar atılımı ile sağlanamayacağı, insülin ve insüline duyarlı dokularda Cr alımı ya da bağlanmasıyla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca yapılan çalışmalarda glikoz toleransı bozuk kişilerde Cr desteğinin yararlı olduğu bildirilmiştir (Anderson 1998, Sreejayan ve ark 2008).

Cr'nin insülin ve insüline duyarlı hücre zarlarında etkili olduğu belirlenmiş, yetersizliğinde glikoz toleransında bozulmalar gözlendiği, özellikle Tip 2 DM gelişme riskinin yükseldiği belirlenmiştir. Kromun insülinin normal fonksiyonları için bulunmasının gerekli olduğu ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görevli olan önemli bir element olduğu bildirilmiştir (Büyükleblebici ve Karagül 2012).

Sreejayan ve ark (2008) yaptıkları çalışmalarında Tip 2 diyabetli obez farelerde Cr pikonilatın insülin direnci belirteçlerinden insulin reseptör substrat-1, total junN-terminal kinazı baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca Cr tedavisi ile bu hayvanların total vücut kütlesini değiştirmeksizin karaciğer yağlanmasında ve trigliserit düzeyinde azalma sağlandığını kaydetmişlerdir. Çalışmalarında obezite ile ilişkili insülin direnci ve diyabetin tedavisinde Cr'nin yararlı etkilerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Padmavathi ve ark (2010) erkek ve dişi ratlarda 3 ay süre ile diyette % 65 Cr kısıtlaması yaparak her iki cinste vücut ağırlığında ve yağ yüzdesinde artma, özellikle merkezi adiposit artışı gözlemlemişlerdir.

Yüksek yağlı diyetin vücut ağırlığını, serum glikoz ve insülin düzeylerini artırdığı, karaciğer Cr düzeyleri, glikoz transport-2 ve hem oksijenaz-ekspresyonunu azalttığı, nükleer faktör kappa B ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bütün bu ters değişimlerin Cr histidinat tedavisi ile kısmen iyileştirilebileceği rapor edilmiş ve araştırmacılar çalışmalarında Cr histidinat tedavisinin obeziteden korunmada etkili olabileceği öne sürülmüştür (Tuzcu ve ark 2011).

1.6.6. Selenyum

Se ilk olarak 1817 yılında İsveçli bilim adamı Jöns Jakob Berzelius tarafından asit fabrikasında işçi hastalığına neden olan toksik bir element aranırken keşfedilmiştir. Memelilerdeki eser element fonksiyonu 1957 yılında Schwarz ve Foltz tarafından tanımlanmıştır (Köhrle 1999, Oldfield 2002).

Se'un toksisitesi (Franke Painter 1936) ve besinsel olarak zorunlu oluşu (Schwarz ve Foltz 1957) bulunana kadar biyolojik fonksiyonları hakkında çok az bilgi mevcuttu. Önceleri toksisitesi ile dikkat çekmiş olup karsinojenik etkili bir element olarak değerlendirilmiştir. İlerleyen yıllarda yapılan birçok araştırma ile kaynağı bilinmeyen çeşitli metabolik hastalıkların Se noksanlığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Kuzularda ve buzağılarda beyaz kas hastalığı (Muth ve ark 1958), kümes hayvanlarında eksüdatif diatez (Patterson ve ark 1957), domuzlarda hepatozis dietetika (Eggert ve ark 1957) ve kümes hayvanlarında pankreatik dejenerasyon (Thompson ve Scott 1969) bunlara örnek olarak verilebilmektedir (Oldfield 2002).

Başlangıçta oldukça toksik ve karsinojenik bir element olduğu düşünülmüş ancak sonraları yapılan laboratuvar çalışmaları ve epidemiyolojik veriler esansiyel bir element olduğunu ortaya koymuştur. 1973 yılında iki ayrı çalışma grubu tarafından GSH-Px'ın esansiyel bir bileşeni olduğu tanımlanmış ve 1990'lara kadar GSH-Px enzimatik fonksiyonu bilinen tek memeli selenoproteini olmuştur. Antioksidan enzim sistemlerinde yer alarak kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklar, nörolojik problemler, yaşlanma, tiroid fonksiyonu gibi önemli dejeneratif durumların oluşumunun engellenmesinde de önemli rol oynadığı belirlenmiş olup bu alanlarda çalışmalar devam etmektedir (Köhrle 1999, Patrick 2004, Schomburg ve ark 2004, Köhrle ve ark 2005).

Selenyumun biyokimyasal önemi

Se, hidrojen ve organik peroksitlerin (ROOH) alkollere ve suya redüksiyonunu katalizleyen GSH-Px enziminin bir komponentidir. Se'nin depo şekli olarak kabul edilen selenomethionin organizmada sentezlenemediğinden diyetle alınmalıdır (Kalaycıoğlu ve ark 2010).

Se serbest radikallere karşı organizmayı savunmaya yardımcı olmaktadır ve ayrıca troid hormonlarının metabolizmasına katılmaktadır. GSH-Px, hidrojen peroksit, fosfolipit hidrojen peroksit ve diğer serbest hidrojen peroksitlerin yıkımlanmasını katalizlemektedir. Eritrosit GSH-Px, biyolojik aktivitesi için esansiyel olan, enzimin aktif merkezinde bulunan, sisteindeki kükürt yerine Se'un girdiği selenosistein (Se-Cys) formunda dört Se atomu içermektedir. Uzun süreli Se noksanlığında tüm vücut dokularında GSH-Px aktivitesi azalmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark 2010).

Selenyumun kimyası ve doğada bulunuşu

Se, doğada yaygın olarak bulunan bir iz element olup, periyodik cetvelde 6A grubunda yer alan atom numarası 34, atom ağırlığı 78.96, elektron düzeni [Ar] $4s^2$ $3d^{10}$ $4p^4$ ve -2, 0, +4 ve +6 olmak üzere 4 farklı oksidayson durumu mevcut olan ve hem metal hem de ametal özellikleri taşıyan, metalloid element olarak sınıflanmaktadır. Se'un doğal olarak sabit kalan 6 adet izotopu vardır. Se_{78} ve Se_{80} izotopları doğada mevcut Se'un yaklaşık % 73'ünü oluşturmaktadır. Se ve kükürt iyonik ve kovalent bağ uzunlukları, benzer elektronegativiteleri ve periyodik cetveldeki yerlerinden dolayı birbirlerine benzer kimyasal özelliktedirler. Bu benzerlik kimyasal anlamda Se'un kükürt bileşiklerinden ayrılmasında güçlük oluşturmaktadır. Buna rağmen Se_{78} ve Se_{80} izotopları fizyolojik şartlar altında hidrojen selenit, hidrojen sülfürden daha güçlü olduğu için kolayca ayrılabilmektedir. Selenöz ve selenik asitler, sülfür ve sülfürik asitlerden daha fazla redüksiyon potansiyeline sahiptir (Nutrition 1983, Payne 2004).

Se doğal olarak kayalarda, katmanlarına ayrılabilen yumuşak kayalarda, kumtaşı, kireçtaşı, hava, toprak, yüzey suları ve bitkilerde bulunmaktadır ((Fan ve Kizer 1990). Volkanik aktivitelerin Se'nin temel kaynağı olduğu bildirilmektedir. Se volkanik kayalarda, volkanik sülfür depozitlerinde, hidrotermal kaynaklarla kumtaşı, karbonatlı şilt taşlarıyla, fosforit kaya ve kireçtaşı gibi sedimentli kayalarla, bazı ham petrol kaynaklarında tabii olarak bulunmaktadır. Toprak yapısındaki Se'nin varlığı, Se yönünden zengin kayalarda oluşan parçalanmalar sonucudur. Toprağın Se yönünden zenginliği, volkanik püskürükler sebebiyle oluşan Se açısından zengin madenlerin ayrışmasının sonucudur. Oluşan Se partikülleri killer, Fe hidroksit ve organik partiküller tarafından adsorbe edilinceye kadar toprak profilinde hareket

etmektedir. Bu partiküller, su ve rüzğar erozyonu ile sedimantasyon sürecinde dağılmakta ve toprağın üst kısmında birikmektedir (Bauer 1997).

Alkali ve okside durumlarda iklim koşullarına bağlı olarak (hava, yağmur, güneş, rüzğar) kayalardan ayrılan Se, toksik selenatları oluşturmaktadır. Selenit ve selenatlar, daha az çözünen Se formlarından toprak mikroorganizmaları aracılığı ile üretilmektedir. Bu formlar alkali topraklarda son derece çözünürdür ve bu bitkiler tarafından Se'un alınmasına yardımcı olmaktadır. Yağmurlu bölgelerde Se ve diğer tuzlar toprakdan kolayca ayrılmaktadır (Bauer 1997).

Se'den eksik volkanik kayaların bulunduğu bölgeler Se'den noksan iken, çöküntü tortuların oluştuğu maden bölgeleri Se yönünden toksiktir. Bazı bölgelerde Se'nin toksik düzeylere ulaşmasının sebebi fosil yakıtların işlendiği ve kükürt cevher madenciliği yapılan endüstriyel alanların bulunmasıdır. Se'nin noksanlığı ve toksik düzeyleri de zararlı olduğu için bu bölgelerin tanımlanması son derece önemlidir (Hartikainen 2005).

Canlılar için Se'nin ana kaynağı günlük alınan gıdalar olmasına rağmen gıdalardaki Se miktarı tamamen jeokimyasal faktörlerdir. Se döngüsü toprak ile başlamakta ve toprak ile bitmektedir. Se'un toprak içinde çözünmüş durumu, okside yüzeylere tutunma ve mineral tabakada yerleşmesi gibi kimyasal faktörler ile derişimi biyoyararlanımını belirlemektedir. Se toprakta yüksek oranda okside formlarda (selenatlar +6, selenitler +4, elemental Se 0, inorganik ve organik selenitler +2) bulunmaktadır. Bunların yanısıra uçucu (volatil) diselenit formları da olabilmektedir. Selenatlar okside yüzeyler tarafından zayıf olarak tutulduğu için en mobil formdur ve yüksek oksidatif durumlarda oluşmaktadır. Selenitlerin tutunma eğilimi daha fazladır. Özellikle düşük pH'larda okside yüzeylere kuvvetli olarak bağlanmaktadır ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. Uçucu Se, bitkiler ve mikrobiyel aktiviteler sonucunda atmosfere karışmaktadır. Fakat Se çökme ile atmosferden tekrar toprağa karışmaktadır (Hartikainen 2005).

Hayvanlar ve insanlar zorunlu bir iz element olan Se'u diyetlerinde yer alan hububat ve sebzeler gibi bitkisel gıdalar aracılığı ile almaktadır. Bitkilerdeki Se miktarı, toprak Se miktarına bağlıdır (Tapiero ve ark 2003). Bitkiler Se'u, topraktan selenat $(SeO_4)^{-2}$ veya selenit $(SeO_3)^{-2}$ şeklinde almaktadır. Bitkiler tarafından Se

alınırken sülfat ile yarışmaktadır. Bitkiler tarafından alınan selenat ilk olarak kloroplasta transfer olmakta ve adenozin 5'-fosfoselenat şekillenmektedir. Daha sonra bu bileşik selenite redüklenmekte ve selenitin redüklenmesi sonucu selenoamino asit üretimi olmaktadır. Bunlar selenometiyonin (Se-Met) ve Se-Cys'dir (Ellis ve Salt 2003).

Bitkilerde Se kaynağının % 50'den fazlası Se-Met şeklindedir. Bunun yanında düşük düzeylerde toprak miktarından bağımsız olarak Se-Cys, metil-Se-Cys ve gama-glutamil-Se-metil-Cys bulunmaktadır (Tapiero ve ark 2003). Se bitkilerin kuru ağırlığında 1 ppm civarında bulunmaktadır. Yüksek Se içeren topraklarda yetişen Se biriktiren bitkiler günde 1.000–10.000 mg/kg kadar Se biriktirebilmektedir (Fan ve Kizer 1990).

Bitkilerin Se içeriği toprağın yapısına ve bitki türüne bağlıdır. Örneğin Çin'de buğday Se düzeyi 0,003 mg/kg, Kuzey Amerika ve Güney Dakota'da ise 2 mg/kg' dır. Kuzey ve Güney Dakota'da buğday Se düzeyi, yüksek oranda Se içeren alanlarda 50 mg/kg'dan daha yüksek olmaktadır. Bu alanlarda *Astragalus* türlerinde Se seviyesi kuru maddede 15000 mg/kg düzeyine ulaşmaktadır. Finlandiya'da tahıllarda Se seviyesi 1984 öncesi 10 µg/kg ve daha düşük düzeylerde iken yapılan gübrelemeler sonucu bugün 250 µg/kg'a ulaşmaktadır. Düşük düzeyde gübrelenmiş alanlardaki kışlık buğdayın Se seviyesi 50 µg/kg'dır. Çizelge1.3' de Se kaynakları ve onların biyolojik yararlılığı verilmiştir (Ergün ve ark 2006).

Çizelge1.3. Selenyum kaynakları ve biyolojik yararlılığı (Ergün ve ark 2006).

Kaynak	Selenyum miktarı	Biyolojik yararlılık (%)
Sodyum selenat	% 41,8	89
Sodyum selenit	% 45,67	42
Elementer selenyum	% 100	7
Fermentasyon mayası	0,98-1,08 mg/kg	89
Mısır	0,08 mg/kg 10 mg/kg	86
Pamuk tohumu küspesi	10 mg/kg	86
Soya küspesi	0,2- 0,8 mg/kg	60
Buğday (kışlık)	0,05 – 0,45 mg/kg	71
Balık unu	1,4- 2,4 mg/kg	25
Et-kemik unu	0,25 mg/kg	15
Tavuk rendering ürünü	0,80 mg/kg	18

Se toprakta bitkilerde su ve havada bulunmaktadır. Suda selenit ve selenat forumlarında bulunan Se, pH 6,3-6,7 arasında Fe varlığında çözünmeyen ferrik selenit şeklinde çökmektedir. pH 8'de çözünür selenata okside olmaktadır. İçme suyunda belirtilen maksimum seviye 10 ppb'dir. Havada ise, birçok kentsel alanda 0,1-10 ng/m^3 arasında değişen atmosferik Se partiküleri vardır. Su ve havada bulunan Se biyolojik olarak önemli değildir (Fan ve Kizer 1990).

Selenyum ve fonksiyonları

Se memeliler için zorunlu bir esansiyel element olup tüm dokularda farklı derişimlerde bulunmaktadır. Se diyet ile selenoaminoasitler aracılığı ile alınmaktadır. Bunlar Se-Met, Se-Cys ve Se-metilselenosistein şeklindedir (Schomburg ve ark 2004). Se-Cys'in yapısı sisteine çok benzemektedir. Aralarındaki tek fark, sisteindeki kükürt yerine bir atom Se olmasıdır. Yapısında Se-Cys içeren proteinlere *selenoproteinler* ismi verilmektedir (Pedrero ve Madrid 2009).

1988 yılında Se-Cys'in 21. aminoasit olarak sınıflandırılması ve yaklaşık 40 adet selenoproteinin keşfedilmesiyle Se'nin insan fizyolojisindeki önemi daha da netleşmiştir. Se birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen esansiyel bir iz elementtir. Biyolojik etkilerini yapısında Se-Cys aminoasidi bulunan selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Se-Cys, biyolojik pH'da anyonik halde bulunmakta ve bu özelliği elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Selenoproteinlerin enzimatik redoks aktiviteleriyle birlikte yapısal ve transport fonksiyonları da vardır (Rayman 2000, Hardy ve Hardy 2004).

Se, proteinlerin aktif bölgelerinde bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda Se-Cys içindeki Se neredeyse tamamen iyonizedir ve son derece etkili biyolojik katalizördür. Memeli sistemlerde varlığı bildirilen 100 kadar selenoproteinden 30-50 kadarının fonksiyonları günüzümüzde karakterize edilebilmiştir (Steppan ve ark 2001 Kate 2007).

Selenoproteinlerin bilinen işlevleri Çizelge 1.4'te özetlenmiştir (Rayman 2000).

Çizelge 1.4. Selenoproteinler ve işlevleri (Rayman 2000).

SELENOPROTEİN	FONKSİYONU
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Antioksidan bir enzimdir. Hidrojen peroksit, lipid ve fosfolipid hidroperoksitleri uzaklaştırak membran bütünlüğünü sağlamaktadır. Eikozonoid sentezini ve enflamasyonu modüle etmekte ve lipidler, lipoproteinler ve DNA gibi biyomoleküllerde oksidatif hasarın daha da ilerlemesini önlemektedir.
Sperm Mitokondrial kapsül proteini	Gelişmekte olan sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı korumaktadır. Daha sonra olgun spermin stabilitesi ve motilitesi için gerekli yapısal bir proteine polimerize olmaktadır.
İyodotironin deiyodinaz	T4'den aktif tiroid hormonu T3'ün oluşumunu ve regülasyonunu katalize etmektedir.
Tiyoredoksin redüktaz	DNA sentezinde nükleotidlerin redüksiyonunu, antioksidan sistemlerin rejenerasyonunu ve hücrenin yaşayabilirliği ve proliferasyonu için kritik olan hücre içi redoks durumunu sağlamaktadır. DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında redoks kontrolünü gerçekleştirerek gen ekspresyonunu regüle etmektedir.
Selenofosfat sentetaz	Selenosisteinin prekürsörü olan selenofosfat sentezi için gereklidir.
Selenoprotein P	Plazmada bulunmaktadır ve endotel hücrelerle ilişkilidir. Endotel hücrelerini peroksinitrit ile oluşan hasara karşı koruduğu gözlenmiştir.
Selenoprotein W	Kas fonksiyonu için gereklidir.
Prostat epitel selenoproteini (15 kDa)	Ventral prostatın epitel hücrelerinde bulunmaktadır. GSH-Px'a benzeyen redoks fonksiyonuna sahip olduğu ve sekretör hücreleri karsinomaya karşı koruduğu düşünülmektedir.
DNA'ya bağlı spermatid protein (34kDa)	GSH-Px'a benzer aktivitesi vardır. Mide ve spermatozoanın hücre çekirdeklerinde bulunmaktadır. Gelişen spermi koruduğu düşünülmektedir.
18 kDa Selenoprotein	Böbrek başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan önemli bir selenoproteindir. Selenyum eksikliğinde korunmaktadır.

Selenyum metabolizması

Hayvanlar ihtiyaç duydukları Se'u bitkiler aracılığı ile almaktadırlar. Bitkiler Se'u toprakdan inorganik formlarında almaktadırlar. Dünya genelinde Se dağılımı bölgeler arası farklılık gösterebilmektedir. Volkanik bölgeler ve asidik toprak içeren bölgelerin Se derişimi düşüktür (Birleşik Devletlerin güneydoğusu gibi). Kükürt, aliminyum ve Fe gibi elementler Se alımını negatif yönde etkileyebilmektedir (Papp ve ark 2007).

Se bitkilerde aminoasitlerle birleşerek Se-Met ve Se-Cys şeklinde ayrıca metillenmiş düşük molekül ağırlıklı Se içeren bileşikler şeklinde organik formlara çevrilmektedir. Se-Met hububat, baklagil tohumları ve soyada en çok bulunan Se bileşiğidir ve hayvanlarda Se-Cys sentezinin öncül molekülüdür (Papp ve ark 2007).

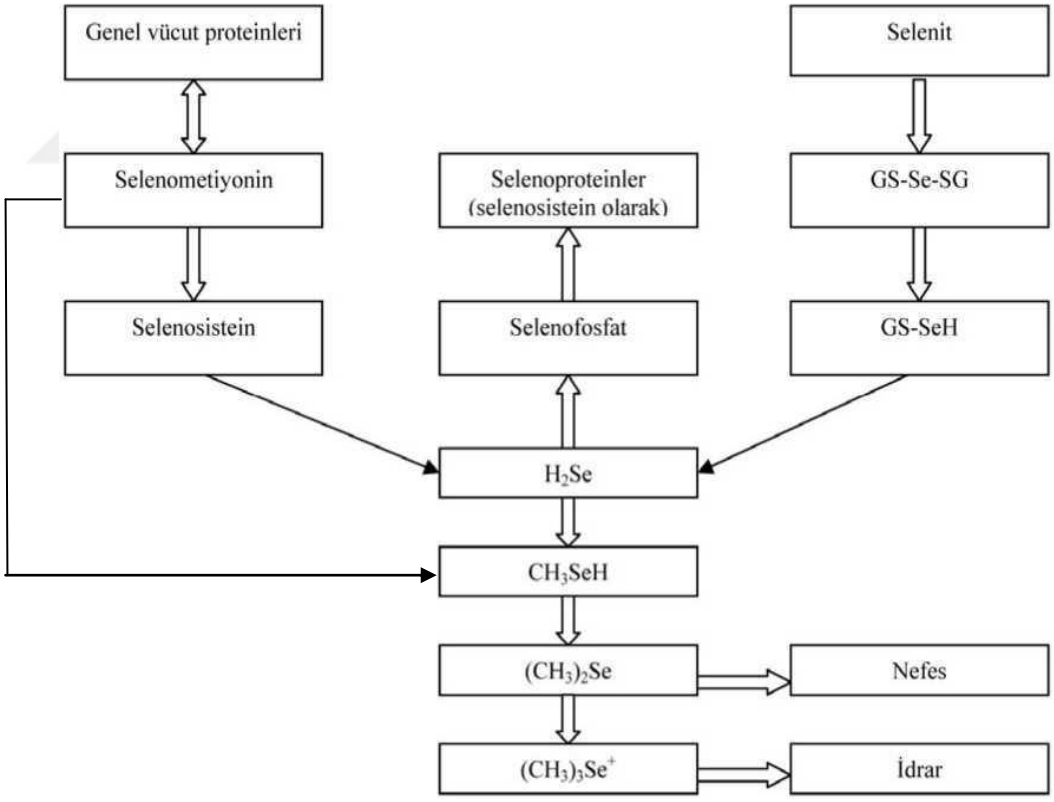
Organik ve inorganik Se formlarının metabolizmasında bazı farklılıklar mevcuttur. İnorganik Se formları organiklere nazaran sindirim kanalından daha az absorbe olmakta dolayısıyla dışkı ile birlikte daha fazla atılmaktadır. Absorbsiyon sonrası inorganik Se'nin yaklaşık % 76'sının plazmaya geçişi hızlı bir şekilde (3 saatte pike ulaşmaktadır) geriye kalan kısmın plazmaya geçişi ise daha yavaş (10 saatte pike ulaşmaktadır) olmaktadır. Plazmada bulunan Se'nin yaklaşık olarak % 90'ı karaciğere gitmektedir. Karaciğere geldikten sonra inorganik Se'nin bir kısmı safra yoluyla sindirim kanalına geri dönerken geri kalan kısım tekrar plazmaya gelmektedir. Plazmaya tekrar gelen bu Se'nin hemen hemen tamamı dokulara gitmekte ve % 30 kadarı ise tekrar plazmaya geriye dönmektedir. Plazmaya dönen bu Se'nin çok az bir kısmı tekrar karaciğere gelmektedir ve büyük bölümü ise idrar vasıtasıyla dışarı atılmaktadır. Organik Se metabolizması, inorganik Se'nin metabolizmasından farklıdır. Örneğin organik Se'nin % 95 kadarı sindirim kanalından emilmektedir (Payne 2004).

Se metabolizması dinamik bir süreçtir. Hayvanlar birçok farklı ara metabolitleri inorganik Se formlarını organik Se formlarına veya bunun tersine çevirerek sentezlemektedir. Hidrojen selenit (H_2Se) anahtar metabolittir ve inorganik sodyum selenitten (+4 okside form) GS-Se-SG'nin redüksiyonu ile şekillenmekte veya liyaz aktivitesi ile Se-Cys'den serbest kalmaktadır. Metilasyon bitki ve hayvanlarda Se metabolizmasının ana yoludur. Demetilasyon hayvanlarda tekrar

inorganik Se oluşumu için gerçekleşebilmektedir. H_2Se, selenfosfat aktivasyonu sonrası selenoprotein sentezi için Se sağlamaktadır. Se'yi Se-Cys olarak içeren selenoproteinler özel olarak eşsiz bir ortak translasyonel mekanizma ile oluşmaktadır (Ganther 1999).

Hayvanlar Se-Met sentezleyememekte ve bitkiler tarafından alınan Se-Met ince bağırsaktan Na+ bağımlı nötral amino asit taşıma sistemi aracılığı ile emilmektedir (Tapiero ve ark 2003, Kate 2007).

Whanger ve ark (1976), farelerle yaptıkları çalışmalarda Se'nin büyük çoğunlukla duedenumdan absorbe edildiğini elementin az da olsa jejenum ve ileumdan da absorbe edilmesine karşın mideden hiç absorbe edilmediğini fakat absorbsiyon tipi açısından kaynağa bağlı olarak bazı farklılıklar mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Hayvanlarda Se metabolizması Şekil 1.2'de gösterilmiştir (Tinggi 2003).



Şekil 1.2. Selenyumun metabolizması (Tinggi 2003).

H_2Se: hidrojen selenit, CH_3SeH: metil selenit, $(CH_3)_2Se$: dimetil selenit, $(CH_3)_3Se+$: trimetilselenonyum iyonu, GS-Se-SG: selenodiglutasyon, GS-SeH: glutasyon selenit

Selenyumun hayvan sağlığındaki önemi

Se, çiftlik hayvanlarında büyüme ve fertilite için gerekli olan esansiyel bir iz elementtir. Yetersizliğinde başta kuzu, oğlak, buzağı gibi ruminant yavrularında ve taylarda "Beyaz Kas Hastalığı" (White muscle disease) görülmekte ve ergin hayvanlarda üreme sorunlarına yol açmaktadır. Element toksik etkisiyle de hayvan beslemede önem taşımaktadır. Se bakımından zengin bazı yem bitkilerinde *(astragalus bisulcatus),* kükürtlü aminoasitlerdeki kükürdün yerini Se almaktadır. Bu nedenle Se zehirlenmelerinde önce kükürtçe zengin tüy, yapağı ve tırnak gibi doku ve organlar etkilenmektedirler. Bu element, vücuttaki zarların ve hücre duvarlarının oluşumunda vitamin E ile ortak görev yapmaktadır. Yurdumuzda da elementin yetersizliği sonucu bazı yörelerde kuzularda görülen beyaz kas hastalığını engellemek amacıyla yemlere 0,1 mg/kg Se temin edecek şekilde katkı maddeleri ilave edilmektedir. Bu element arsenik, kadmiyum ve civa gibi zehirli elementlerin olumsuz etkilerine karşı dokuları korumaktadır. Se'nin vitamin E ve kükürtlü aminoasitlerle karşılıklı ilişkileri vardır. Se, ince bağırsaklardan özellikle duedonumdan emilmektedir. Proteinle birleşerek kan dolaşım sistemi vasıtasıyla dokulara taşınmaktadır. Dokularda da Se-Cys ve Se-Met olarak doku proteinlerine bağlanmaktadır. Daha sonra kükürtlü aminoasitlerin yerine geçmektedir. Ayrıca Se'nin; GSH-Px enziminin bir unsuru olarak doku tahribatına ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna karşı koruyucu metabolik görevleri vardır. Arsenik, kadmiyum ve civa gibi elementlere karşı dokuları korumaktadır. Eksikliğinde; genç hayvanlarda beyaz kas hastalığı, dana, oğlak, tay ve kuzularda (Katı Kuzu Hastalığı) görülmekte, ineklerde ise elementin noksanlığında yavru zarlarının atılamaması, doğum öncesi ve sonrası kalpte bozukluklar ve pneumoni gözlenmiştir. Ratlarda karaciğer nekrozu, piliçlerde eksudatif diyatez, domuzlarda hepatosis diyatez görülmektedir. Elementin fazlalığı Se zehirlenmesine yol açmaktadır. Rasyonda fazla miktarda protein ya da sülfatların mevcudiyeti Se zehirlenmelerine karşı organizmayı korumaktadır. Rasyonda aşırı miktarda çoklu doymamış yağ asitlerinin mevcudiyeti ve vitamin E yetersizliğinde Se ihtiyacı artmaktadır. Balık unu ve diğer deniz ürünleri, et ürünleri, tahıl taneleri ve yağlı tohum küspeleri, sodyum selenit ve sodyum selenat gibi maddeler Se yönünden zengindirler (Ergün ve ark 2006).

Kuzu rasyonlarına çeşitli dozlarda Se ilave edilerek dokulardaki Se seviyeleri ve GSH-Px aktivitesini belirlemek için yapılan bir çalışmada (Zachara ve ark 1993),

kontrol grubu (grup A) temel rasyonla (0,082 mg/kg Se KM) beslenirken deneme grupları (B, C ve D grupları) temel rasyondaki Se'ye ek olarak toplam olarak sırası ile 0,25, 0,41, 0,58 ppm Se (selenit) içeren yemle beslenmiştir. Temel rasyonla beslenen kuzuların dokuları arasında en yüksek Se konsantrasyonu böbrekte (1,32 µg/g taze doku) ve en düşük Se konsantrasyonu iskelet kaslarında (0,030 pg/g taze doku) bulunmuştur. Karaciğer, akciğer, kalp ve dalak Se konsantrasyonları hemen hemen aynı düzeyde bulunmuş ve taze dokudaki ağırlıkları 0,14 ile 0,18 pg/g arasında değişmiştir. Se konsantrasyonundaki artış Se ilave edilen yemleri yiyen hayvanların böbreklerinde gerçekleşmemiştir. Akciğer ve karaciğerdeki Se konsantrasyonu rasyondaki Se seviyesi ile doğrusal bir artış göstermiştir. Dalak, kalp ve iskelet kaslarındaki en yüksek Se konsantrasyonu 0,41 ppm ile beslenen kuzularda belirlenmiştir. Dokulardaki GSH-Px aktivitesi Se uygulanan gruplarda önemli bir artış göstermiştir. 0,25 ppm Se ile beslenen kuzuların dokularında GSH-Px aktivitesi temel rasyonla beslenen grup ile karşılaştırıldığında 1,8 ile 3,5 oranında daha yüksek saptanmıştır. Yüksek dozlarda rasyona katılan Se'nin dokularda GSH-Px aktivitesine etkisi daha düşük olmuştur. Se ilave edilen ve edilmeyen kuzuların dokularındaki GSH-Px aktivitesi sıralaması dalak > kalp > akciğer > böbrek > karaciğer > kas şeklinde oluşturulmuştur. Rasyonlarında 0,41 ppm Se bulunankuzuların dalak, kalp, akciğer ve kaslarındaki Se konsantrasyonu kontrol grubundaki kuzuların dokularındakinden 2-4 kat daha fazla bulunmuştur.

Se, hayvanlar için son derece önemli bir esansiyel elementtir. Se, selenoprotein adı verilen ve Se-Cys içeren proteinlerin sentezinde kullanılmaktadır. Se diyetle selenoamino asitler (L- Se-Met, L- Se-Cys) şeklinde tahıllardan, bitkilerden alınmaktadır. Bu alım tamamen bitkilerin yetiştiği bölgedeki Se miktarına bağlıdır (Schomburg ve ark 2004).

Se, tiroid fonksiyonu için de önemlidir. Se normal tiroid fonksiyonu için, iyot gibi zorunlu bir maddedir (Beckett ve Arthur 2005). Se büyüme ve üreme için gerekli bir besin maddesidir. Se yetersizliği sonucunda büyümede gerileme, karaciğer nekrozu, pankreatik atropi, infertilite ve beyaz kas hastalığı gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Se, vitamin E yetersizliklerinin sonucu oluşan hastalıkların önlenmesinde de rol almaktadır. Bu hastalıklara tavuklarda ve hindilerde görülen eksüdatif diatez, tavuk, hindi, ördek, koyun, keçi ve sığırlarda iskelet kası dejenerasyonu, rat, fare ve domuzlarda hepatik dejenerasyon, rat, tavşan, tavuk,

köpek ve domuzlarda testiküler dejenerasyon, ineklerde ve koyunlarda gebelik problemleri örnek verilebilmektedir (Fan ve Kizer 1990).

Yapılan çalışmalarla Se ve kanser mekanizması arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda Se ile desteklenen diyetlerin kanserin engellenmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir (Tapiero ve ark 2003).

Selenyum ve diyabet

Se'un diyabetten korunma ve diyabet tedavisindeki yeri uzun yıllardır ilgi çeken bir konudur. Oksidatif stresin insülin direnci ve diyabete katkısı bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle antioksidan etkisinden ötürü Se'nin diyabet hastaları için yararlı olabileceği düşünülmüştür (Mukherjee ve ark 1998, Faure 2003, Sheng ve ark 2005).

Deneysel diyabet modellerinde Se'nin diyabetik hayvanların kan şekerini düşürdüğü, ayrıca sıvı tüketimlerini, ağırlık artışlarını ve bazı biyokimyasal parametrelerini normalleştirebildiği bildirilmiştir (McNeill ve ark 1991, Ghosh ve ark 1994). Son yıllarda yapılan in vivo ve in vitro araştırmalarda Se'nin insülin benzeri aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu aktiviteler glikoz alımının stimülasyonu, glikoliz ve glikoneogenezis, yağ asiti sentezi ve pentoz fosfat yolu gibi metabolik olayların regülasyonu olarak sayılabilmektedir (McNeill ve ark 1991, Ghosh ve ark 1994, Berg ve ark 1995, Sheng ve ark 2004).

Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar için çeşitli olasılıklar ileri sürülmüştür. Bunun yanında Se, bir büyüme faktörü gibi etki göstermekte ve insülinin yaptığına benzer metabolik değişiklikler yapabilmektedir. Bir başka deyişle insülin yokluğunda da insüline benzer değişiklikler yapabilmekte ya da insülinin reseptörü üzerinden yaptığı etkiyi arttırmaktadır (Ezaki 1990, Ayaz 2000). Se'nin bu özellikleri diğer bir insülin benzeri ajan olan vanadyuma benzemektedir. Vanadyum, antihiperglisemik etkisini beslenmeyi önleyerek vücut ağırlığını kontrol etmesiyle sağlamaktadır (Becker ve ark 1996).

Diyabette serbest yağ asitleri ve serbest radikal türevli çeşitli oksidanların arttığı, bu artışın pek çok sistemik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Oluşan bu serbest radikaller vücutta önemli moleküllere örneğin, hücrelerde proteinlere ve

geçirgenliğinin artmasına ve sonuçta hücrenin ölümüne kadar giden bir seri olaya yol açabilmektedir. Organizmada meydana gelen serbest radikalleri sürekli olarak zararsız hale getirmeye çalışan SOD, CAT, GSH-Px gibi çeşitli enzimler bulunmaktadır (Büyükakyüz ve ark 2000). Se'nin antioksidan sistemdeki bilinen belirgin rolü sayesinde diyabette gözlenen patolojileri düzeltebilmesi olasıdır. Ayrıca Tip 1 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre eritrositlerdeki Se konsantrasyonunun belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (Kruse ve ark 2000).

Ancak yapılan popülasyon araştırmaları yüksek serum Se konsantrasyonun Tip 2 diyabet oluşumu riskini arttırabileceğini bildirmektedir (Bleys ve ark 2007). Yapılan son klinik çalışmalardan birinde yaklaşık 7 yıl boyunca günde 200 mikrogram Se desteği kullanan yaşlı hastalarda Tip 2 diyabet oluşumu riskinin arttığı bildirilmiştir (Stranges ve ark 2007). Laclaustra ve ark (2009), diyete Se ilavesinin Tip 2 diyabet hastalığına yakalanma riskini artırdığını total kolesterol, LDL kolesterol ve trigiliserit düzeylerindeki yükseklikle de ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

1.7. Deneysel Diyabet Oluşumu ve Streptozotosin (STZ)

STZ N(Methylnitrosocarbamoyl)-α-D-glucosamine yapısında ve ışığa duyarlı bir bileşiktir. Nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan optimum stabilitesi için ortamın pH'sı 4-4,5 olmalıdır. Bu nedenle STZ çözündürülürken sitrat tamponu kullanılmalıdır (Öntürk ve Özbek 2007). Pankreas β hücrelerine hasar vererek hem insüline bağımlı hem de insülinden bağımsız diyabete neden olmaktadır (Szkudelski 2001). Bir bakteri türü olan Streptomycetes achromogenes tarafından sentezlenen STZ'nin, antibiyotik, antitümöral ve karsinojenik etkileri vardır (Pickup ve Williams 2002). İntravenöz ya da intraperitonal yollarla verilebilmekte ve 40-60 mg/kg aralığında verilecek tek doz deneysel diyabet oluşturmak için yeterli olmaktadır (Szkudelski 2001, Kök 2011). STZ, N-metil-N-nitrozoüre parçasının heksozun 2 numaralı karbonuna bağlı olduğu nitrozoüre benzeri bir bileşiktir. Nitrozoüre bileşikleri genellikle lipofilik olup dokulara alınımı plazma membranları vasıtasıyla hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bununla birlikte heksoz değişiminin bir sonucu olarak STZ daha az lipofiliktir. STZ plazma membranındaki düşük affiniteli GLUT2 glikoz taşıyıcısı vasıtasıyla seçici olarak pankreas β hücrelerinde birikmektedir. Böylece bu glikoz taşıyıcıları ile etkileşmeyen hücreler ise STZ'e karşı dirençli

kalmış olmaktadır (Lenzen 2008).

STZ deneysel diyabet oluşturmada en çok kullanılan ajanlardan biridir (West 2000). Beta hücre kümesini seçici olarak tahrip eden ajanlardan STZ, β hücre kümesi için daha spesifik olduğundan genellikle deneysel diyabet oluşturmada tercih edilmektedir. Ajanlar vücuda girdiğinde oksidatif değişikliklerden çabuk etkilenen β hücre kümelerinde toplanarak bu hücrelerde oksidatif stresten kaynaklı yıkıma sebep olurlar (Peschke ve ark 2000, Kök 2011). Beta hücreleri düşük antioksidan kapasiteye sahip oldukları için çevresindeki oksidatif değişikliklerden etkilenmektedirler (Peschke ve ark 2000).

STZ, pankreasın langerhans adacıklarının β-hücrelerinde meydana getirdiği toksik etkiyle deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için kullanılan diyabetojenik bir ajandır. STZ'nin sitotoksik etkisi, ROS'larının oluşturduğu oksidatif hasarlarla ilişkilidir (Bellamkonda ve ark 2011). STZ metabolizması sırasında metil katyon ve metil radikaller gibi alkillenmiş ajanlar ve ROS'ları gibi değişik toksik aracılar üretilmektedir. Bu reaktiflerin en zararlısı hidroksil radikalidir ve tüm DNA yapıları ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahiptir. Bu radikaller pürin ve pirimidin bazları yanı sıra deoksiriboz çatı yapısında da hasar meydana getirebilmektedir (Valko 2006).

Şeker hastalığı günümüzde artan hazır gıda tüketimi ve buna bağlı olarak gelişen obezitenin en önemli komplikasyonları haline gelmiştir. Diabetin tedavisinde çeşitli bitki ekstraktlarının yanında farklı moleküllerin etkinliği hep araştırıla gelmiştir. Se'nin organizmada onlarca selenoproteinin yapısına katılması ile birçok metabolik yolda etkili olabileceği bilinmektedir. Diyabette serbest yağ asitleri ve serbest radikal türevli çeşitli oksidanların arttığı, bu artışın pek çok sistemik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Oluşan bu serbest radikaller vücutta hücrenin ölümüne kadar giden bir seri olaya yol açabilirler. Organizmada meydana gelen serbest radikalleri sürekli olarak zararsız hale getirmeye çalışan birçok molekülün yapısında Se'nin bulunması sonucu diyabette gözlenen patolojileri düzeltebilmesi söz konusu olacaktır. Yapılacak çalışmada, Se'nin diyabetin hafifletilmesinde etkinliğinin araştırılması amaçlanırken aynı zamanda diğer organik ve inorganik moleküllerin emilimi ile çeşitli dokular ve serum konsantrasyonlarına etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu araştırmada Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) 'nde üretilmiş 4-6 haftalık 28 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. SÜDAM Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 12.11.2014 tarih ve 2014/5 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirilen çalışmada, ratlar 12 saatlik sabit bir ışık - karanlık döngüsü altında tutularak içme suyu ve standart rat yemi (Çizelge 2.1) ad libitum olarak verildi.

Çizelge 2.1. Rat Yemi İçeriği (%)* (Altın 2013)

Kuru madde	88	Metiyonin	0,45
Ham Protein	23	Sistin	0,35
Ham Selüloz	5	Vitamin A	15.000 (İ.Ü./kg)
Ham Kül	8	Vitamin D3	3.300 (I.U./kg)
HCL'de Çöz. Kül	1	Vitamin E	40 (mg/kg)
Kalsiyum	1-1,3	Vitamin B2	5 (I.U./kg)
Fosfor	0,9	Vitamin B12	20 (mcg/kg)
Sodyum	0,5-0,6	Vitamin K3	5 (mg/kg)
NaCL	1	Metabolik Enerji	3100 (Kcal/kg)
Lizin	1,35		

***Agribrands Purina Besin Maddeleri San. ve Tic. A.Ş. beyan bilgileridir.**

2.1.1. Grupların Oluşturulması

Araştırmaya başlamadan önce ratlar 1 haftalık adaptasyon sürecine alındı. Adaptasyonun ardından kuyruk venasından alınan kanların başlangıç açlık kan şekerleri glikometre (One Touch Lifescan, America) ile ölçüldü. Aynı zamanda tüm ratlar tartılarak canlı ağırlıkları (CA) kayıt altına alındı. Ratlar, açlık kan şekerleri ve CA arasında istatistiki fark olmayacak şekilde dengeli olarak aşağıdaki 4 gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu (n=6): Ratlara çalışmanın başlangıcında 0,1M sitrat fosfat tampon çözeltisinden 1ml enjekte edildi. 6 haftalık deneme boyunca 3. günden itibaren gün aşırı derialtı olarak 1ml distile su enjeksiyonu yapıldı.

2. Kontrol-Se Grubu (n=6): Ratlara çalışmanın başlangıcında 0,1M sitrat fosfat tampon çözeltisinden 1ml enjekte edildi ve 6 haftalık deneme boyunca 3. günden itibaren gün aşırı derialtı olarak 10 µmol/kg (2 mg/kg) dozunda distile suda çözündürülmüş 1ml Se (Na-selenat) enjeksiyonu yapıldı.

3. Diyabet Grubu (n=8): Bu gruptaki ratlara çalışmanın başlangıcında diyabet oluşturulmak üzere her birine 60 mg/kg olacak şekilde tek doz STZ (Sigma Chemical Co, St. Louis Misoouri) 0,1M sitrat fosfat tampon çözeltisinden çözülerek 1ml intraperitonal olarak verildi. Deneme boyunca 3. günden itibaren gün aşırı derialtı olarak 1ml distile su enjeksiyonu yapıldı.

4. Diyabet-Se Grubu (n=8): Bu gruptaki ratlara diyabet oluşturulmak üzere çalışmanın başlangıcında her birine 60 mg/kg olacak şekilde tek doz STZ 0,1 M sitrat fosfat tampon çözeltisinden çözülerek 1ml intraperitonal olarak verildi. Ayrıca 6 haftalık deneme boyunca 3. günden itibaren gün aşırı derialtı olarak 10 µmol/kg (2 mg/kg) dozunda distile suda çözündürülmüş 1ml Se enjeksiyonu yapıldı.

Kontrol gruplarının her birinde 6'şar adet rat kullanılırken deneysel diyabet oluşturulan gruplarda diyabetin komplikasyonları sonucu oluşması muhtemel mortalite riskinden dolayı 8'er adet rat kullanıldı.

2.1.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Ratlarda deneysel diyabet STZ enjeksiyonu ile oluşturuldu. Bir gece önceden aç bırakılan ratlara taze olarak çözündürülen STZ (Katalog no: S0130, Sigma-Aldrich Co.) (pH 4,5, 0,1 M sitrat fosfat tampon çözeltisi içinde) 60 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan 3 gün sonra ratların kuyruk venasından alınan kanlarda glikoz düzeyleri glikometre ile ölçülerek DM oluşumu kontrol edildi. Normal kan glikoz değeri 90-110 mg/dl olarak kabul edilirken kan glikoz düzeyleri 250 mg/dl'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi (Liu ve ark 2001, Cheng ve ark 2003).

2.1.3. Örnek Alımları

Araştırmanın 6 haftalık çalışma periyodu sonunda, CA'ları tartılarak kayıt altına alınan ratlar, 12 saatlik açlığı takiben eter anestezisi altında kalplerinden kanları alınarak dekapitasyonla ötenazi edildi.

Kanlardan elde edilen serumlardan biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi sağlanırken hayvanların karaciğer, böbrek ve dalakları da çıkarılıp doku mineral madde analizlerinde kullanıldı.

Elde edilen serumlarda glikoz, GSH-Px, CAT, SOD düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak ticari kitlerle belirlendi. Yukarıda belirtilen organlarda ve serumlarında Se, Fe, Cu, Zn, Mn ve Cr düzeyleri de Konya Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğünde bulunan ICP-MS cihazında gerçekleştirildi.

Araştırma kapsamındaki analizler, çalışma performansını etkileyecek tüm parametrelerin (örn; cihaz ağırlık kontrol, mikropipet doğrulama, cihaz sıcaklık kontrol, temizlik ve hijyen kontrol, kalite kontrol, çevre şartları izleme) kontrol edildiği ve TÜRKAK tarafından akredite olan bir laboratuvarda yapıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Biyokimyasal Analizler

Doku ve serum eser element düzeylerinin belirlenmesi

Doku eser elementlerinin (Se, Cu, Zn, Fe, Mn, Cr) tespiti için NMKL 186, 2007 referans metodu uygulandı.

Kullanılan araç ve gereçler

Analizin doğruluğu kullanılan araç gereçlerin yapılmış olduğu materyalden önemli derecede etkilenmektedir. İz veya ultra iz miktardaki elementlerin tespiti için quartz veya florapolimer (politetrafloaetilen, perfloralkol) tavsiye edilmektedir. Cam veya PVC malzeme kullanılmamalıdır.

-ICP-MS (Agilent 7500 cx)

-Mikrodalga Yakma Ünitesi (Cem Mars 5 Mikrodalga Fırın, MARSXpress)

-Argon gazı % 99,99 saflıkta 15°C'de, 230

-Analitik terazi (PRECİSA 205 A SCS)

-Milipor filtre 0,45 µm gözenek çaplı

-Vida kapaklı PP santrifüj tüpü 15 ml ölçek çizgili

-Enjektör 10 ml

-Otomatik pipet 10-100 µl (Eppendorf)

-Otomatik pipet 100-1000 µl (Eppendorf)

-Vorteks (Biosan BioVortex VI)

Kullanılan kimyasal ve biyolojik maddeler

-Nitrik asit(100441-1000), Suprapur, % 65, Merck, Darmstadt, Germany

-Hidrojen peroksit (107298-1000), Suprapur, % 30, Merck, Darmstadt, Germany

-Ultra saf su

-Multi-element/Element stok solüsyonu:1000 mg/l konsantasyonda nitrik asit içerisinde ve sertifikalı olmalıdır.

-Multielement arastok solüsyonu:

Cr, Cu, Mn, Se (5 mg/l): Stok solüsyondan 0,5 ml, 1 ml nitrik asit alınarak 100 ml balon joje içerisinde ultra saf su ile sulandırılarak hazırlandı.

Fe, Zn (10 mg/l): Stok solüsyondan 1 ml, 1ml nitrik asit alınarak 100 ml balon joje içerisinde ultra saf su ile sulandırılarak hazırlandı.

- İnternal standart çözeltisi (5188-6525), 100 mg/l (Bi, Ge, In, Li6, Lu, Rh, Sc, Tb), Agilent Technologies, USA

-Sıfır (Blank) solüsyonu: Blank solüsyonu kalibrasyon stok solüsyonuyla aynı oranda asit ve su içerecek şekilde hazırlandı.

Analizin yapılışı

Numune hazırlama

Doku numuneleri parçalanıp homojenize edildi. Örneklerden mikrodalga numune hazırlama sisteminin her bir hücresine 0,5 g doku, 5 ml suprapur nitrik asit ve 1 ml hidrojen peroksit ilave edilerek mikrodalga fırında kademeli olarak 180 ^{o}C'de 3 saat yakıldı. Soğuduktan sonra çözünen örnekler 0,45 µm gözenek çaplı filtreden süzülerek ultra saf su ile 10 ml'ye tamamlandı.

Cihazda okuma

Cihazın önce kalibrasyonu yapıldı ve sonra test solüsyonları analiz edildi. ICP-MS cihazının çalışma koşulları aşağıda verildi.

ICP-MS cihazının çalışma koşulları

ICP-MS	Agilent7500cx
Radiofrequencypower	1550 W
RFmatching	1,76V
Sampledepth	8mm
Peristalticpompa	0,1dev./dk
Argon flow rat	
Plasma	15 l/dk
Carrier	0,9 l/dk
Makeup	0,25 l/dk
Spray odası sıcaklığı	2^{o}C
İntegrasyon zamanı	0,3s

Kalibrasyon çözeltileri

Cihazın kalibrasyonu için en az 3 farklı konsantrasyonda kalibrasyon çözeltileri seçildi. Konsantrasyon aralığı tahmin edilen konsantrasyon ve lineer aralığa göre seçildi. Numunedeki nitrik asit miktarı ile standartlardaki nitrik asit konsantrasyonun yaklaşık aynı olması sağlandı.

Örnek Standart Kalibrasyon Çözeltileri:

5.0 - 10.0 - 25.0 - 50.0 - 100.0 - 200.0 µg/lt Cr, Cu, Mn, Se kalibrasyon çözeltileri: Arastok çözeltiden uygun seyreltme yapılarak 50 ml balon içerisinde 1 ml nitrik asit ilavesi ve ultra saf su ile hazırlandı.

10.0- 20.0- 50.0- 100.0- 200.0-400.0 µg/lt Fe, Zn kalibrasyon çözeltileri: Arastok çözeltiden uygun seyreltme yapılarak 50 ml balon içerisinde 1 ml nitrik asit ilavesi ve ultra saf su ile hazırlandı.

Sonuç ve hesaplama

Konsantrasyon hesaplaması ICP-MS tarafından otomatik olarak yapıldı. Her element için aşağıdaki işlem basamakları uygulandı.

1.Seçilen düzeltici faktör göz önüne alınarak count oranları düzenlendi.

2.İnternal standart hesaba katılarak kalibrasyon kurveleri düzenlendi.

3.Kalibrasyon fonksiyonu hesaplandı.

4.Count oranları kalibrasyon fonksiyonu ve seyreltme faktörü göz önüne alınarak elementlerin konsantrasyonu hesaplandı.

5.Numunedeki miktar hesap edildi.

Element konsantrasyonu (µg/g) = ÖD . SF / Nm . 1000

ÖD: Ölçülen değer (ppb)

SF: Seyreltme faktörü

Nm: Numune miktarı (g)

Serum antioksidan enzim düzeylerinin belirlenmesi

Araştırmadan elde edilen serumlarda Süpeoksit dismutaz (Cayman 706002), katalaz (Cayman 707002) ve glutasyon peroksidaz (Cayman 703102) analizleri ticari kitler aracılıyla bildirilen prosedürlere uygun şekilde Enzim Linked İmmuno Sorbent Assay yöntemi ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen ortalama değerlerin istatistik değerlendirilmesinde 2 farklı yöntem kullanıldı. CA ve AKŞ zamana göre meydana gelen farklılıklar "Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi" ile hesaplanırken gruplar arası incelenen değişkenlerin ortalamaları arasındaki fark "Tek Yönlü Varyans Analizi" (ANOVA) ile incelendi.

3. BULGULAR

Araştırmada kullanılan kotrol grupları ve STZ-diyabetik ratlarda çalışma başlangıcı ve sonunda elde edilen AKŞ düzeyleri ile CA'lar ve gruplar arası serum CAT, SOD, GSH-Px düzeyleri Çizelge 3.1' de verilmiştir.

Se uygulamasının AKŞ düzeylerini kontrol gruplarında etkilemediği ancak Se uygulanan diyabet grubunda diyabet kontrol grubuna göre AKŞ düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 3.2). CA açısından ise; diyabet oluşturulan gruplarda CA'larda düşmeler gözlenirken Se uygulamasının CA üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü (Şekil 3.1).

Serum antioksidan enzim düzeylerinin ise hem kontrol hem de diyabetik gruplarda Se uygulaması ile birlikte arttığı görüldü (Şekil 3.9).

Çalışma sonunda her bir grup için ayrı ayrı serum, böbrek, dalak ve karaciğer dokusunda belirlenen Cu, Zn, Fe, Mn, Se ve Cr düzeyleri Çizelge 3.2' de verilmiştir.

Diyabet oluşturulan gruplarda Cu düzeylerinin böbrek ve karaciğer dokusunda kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu, diğer dokularda bir farklılığın gözlenmediği saptandı (Şekil 3.3). Böbrek ve serum Zn düzeylerinde de diyabetik gruplarda daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 3.4). Fe düzeylerinin de Se uygulanan grupların serum ve böbrek dokusunda yüksek olduğu saptandı, diğer dokularda bir farklılığa rastlanmadı (Şekil 3.5). Karaciğer ve böbrek Mn düzeylerinin diyabetik ratlarda kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 3.6). İncelenen dokularda ve serumda Se düzeylerinin Se uygulaması yapılan diyabetik ve kontrol gruplarında daha yüksek olduğu görüldü(Şekil 3.7). Cr düzeyleri açısından tek farkın serumda belirlendiği araştırmada diyabetik ratların düzeylerinin yüksekliği dikkat çekmiştir (Şekil 3.8).

Çizelge 3.1.Gruplarda başlangıç ve bitiş AKŞ (mg/dl) ve CA' lar (g) ile serum CAT (U/ml), SOD (U/ml) ve GSH-Px (nmol/min/ml) düzeyleri

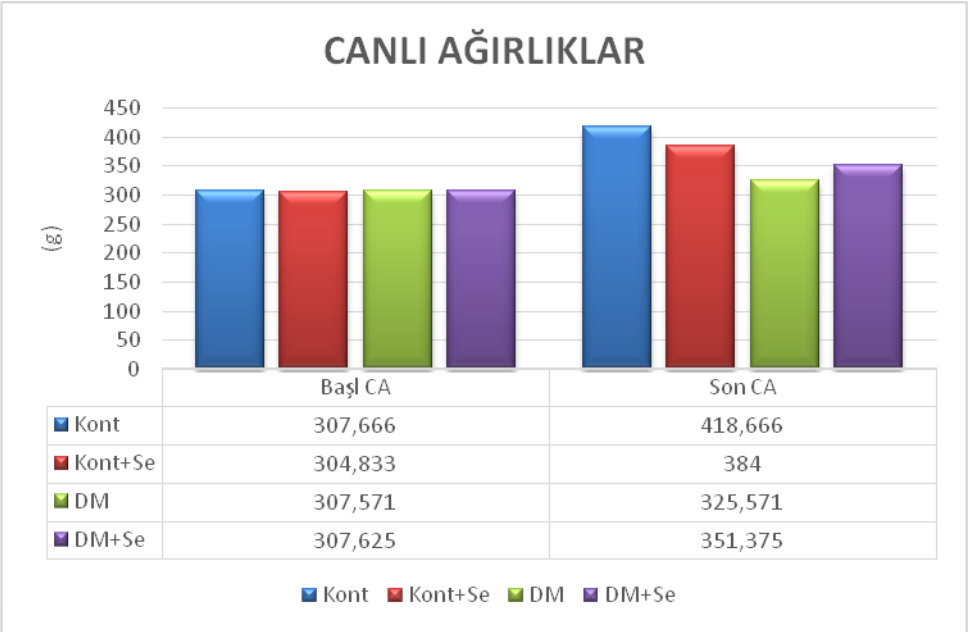
	BİYOKİMYASAL PARAMETRELER						
Gruplar	BAŞL. AKŞ	SON AKŞ	BAŞL. CA	SON CA	CAT	SOD	GSH-Px
Kontrol	80,333±3,639	125,500±11,766c	307,666±8,995	418,666±16,179a	1,154±0,128b	0,681±0,031b	11,481±0,827b
Kontrol+Se	79,166±5,461	154,500±11,113c	304,833±7,713	384,000±19,624ab	2,351±0,474a	0,781±0,027a	14,918±0,556a
DM	82,714±1,507	457,428±30,667a	307,571±8,420	325,571±16,744c	1,126±0,126b	0,650±0,029b	11.254±0.456b
DM+Se	88,625±4,799	392,500±23,101b	307,625±4,825	351,375±15,460bc	2,454±0,382a	0,813±0,042a	14,666±0,465a

Aynı sütundaki farklı harfler (a,b,c) istatistiki açıdan önemlidir (p<0,05).

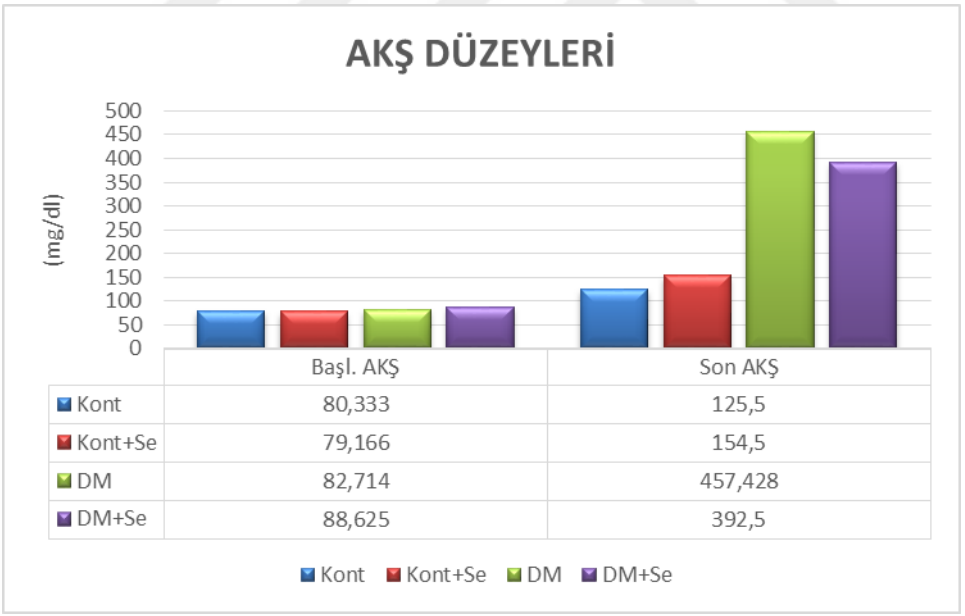
Çizelge 3.2.Deneme sonunda grupların böbrek, dalak, karaciğer ve serumlarda mineral madde (Cu, Zn, Fe, Mn, Se, Cr) düzeyleri (ppm, µg/g)

	BÖBREK					
Gruplar	**Cu**	**Zn**	**Fe**	**Mn**	**Se**	**Cr**
Kontrol	9,662 ± 1,702b	18,950 ± 0,755c	52,145 ± 1,995b	0,601 ±0,025b	1,515 ± 0,085c	0,075 ± 0,026
Kontrol+Se	15,258 ± 0,391b	20,631 ± 0,520b	60,649 ± 2,830ab	0,697 ± 0,020a	7,901 ± 0,894a	0,071 ± 0,009
DM	43,836 ± 9,094 a	24,210 ± 0,388a	60,620 ± 2,017ab	0,736 ± 0,025a	1,798 ± 0,104c	0,064 ± 0,009
DM+Se	32,667 ± 2,692a	21,250 ± 0,475b	66,175 ± 4,190a	0,687 ± 0,019a	4,508 ± 0,334b	0,096 ± 0,009
	DALAK					
Gruplar	Cu	Zn	Fe	Mn	Se	Cr
Kontrol	2,184 ± 0,872	19,431 ± 0,624	994,871±116,798	0,233±0,006	0,721±0,131b	0,082±0,033
Kontrol+Se	1,363 ± 0,049	19,614 ± 0,264	1322,343±208,943	0,320±0,069	4,565±0,605a	0,121±0,061
DM	1,328 ± 0,026	19,725 ± 0,146	933,754±154,087	0,330±0,022	0,841±0,106b	0,050±0,007
DM+Se	1,471 ± 0,059	19,495 ± 0,518	1054,264±101,477	0,383±0,079	3,570±0,335a	0,051±0,011
	KARACİĞER					
Gruplar	Cu	Zn	Fe	Mn	Se	Cr
Kontrol	3,408±0,127b	29,126±2,962	110,592±17,743	1,819±0,129b	1,162±0,057c	0,170±0,021a
Kontrol+Se	3,285±0,116b	26,641±1,211	115,900±12,860	1,847±0,070b	2,524±0,163a	0,064±0,020b
DM	5,021±0,434a	29,474±1,200	97,902±5,208	2,885±0,223a	1,366±0,065c	0,053±0,015b
DM+Se	3,499±0,185b	24,522±1,683	94,223±5,095	2,127±0,111b	2,172±0,137b	0,047±0,010b
	SERUM					
Gruplar	Cu	Zn	Fe	Mn	Se	Cr
Kontrol	0,944±0,180	4,989±0,212bc	456,026±19,926a	0,016±0,000	0,821±0,061b	0,013±0,002ab
Kontrol+Se	0,909±0,053	4,419±0,287c	379,152±18,451b	0,018±0,001	4,924±0,463a	0,011±0,002b
DM	0,761±0,031	5,089±0,149b	456,947±5,924a	0,022±0,002	0,709±0,045b	0,039±0,009a
DM+Se	0,835±0,024	6,316±0,152a	435,356±11,603a	0,022±0,002	4,196±0,368a	0,038±0,011a

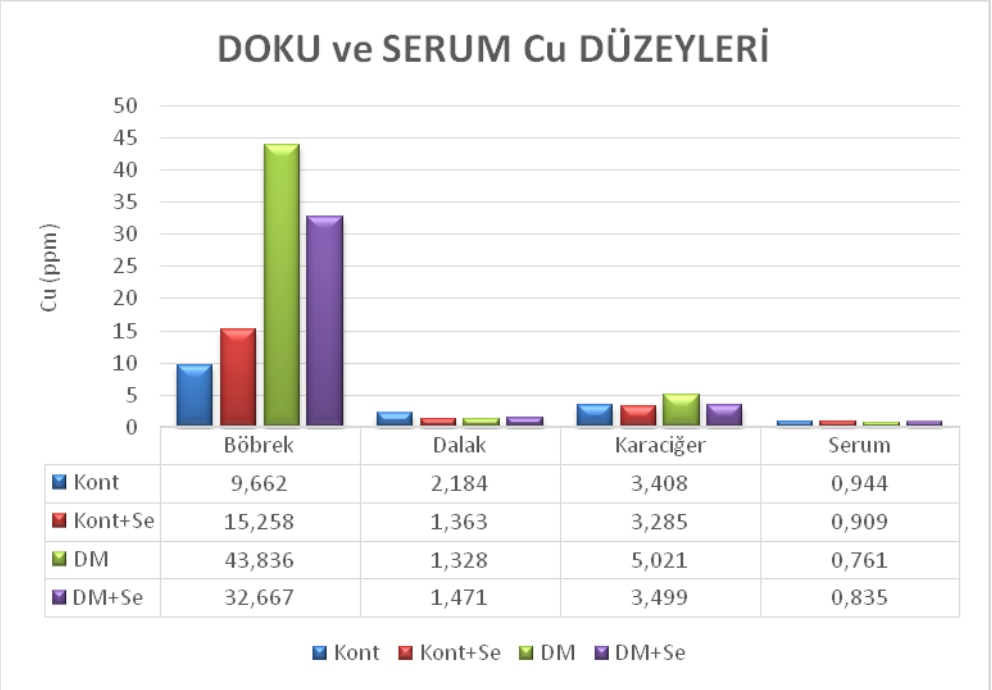
Aynı sütundaki farklı harfler (a,b,c) istatistiki açıdan önemlidir (p<0,05).



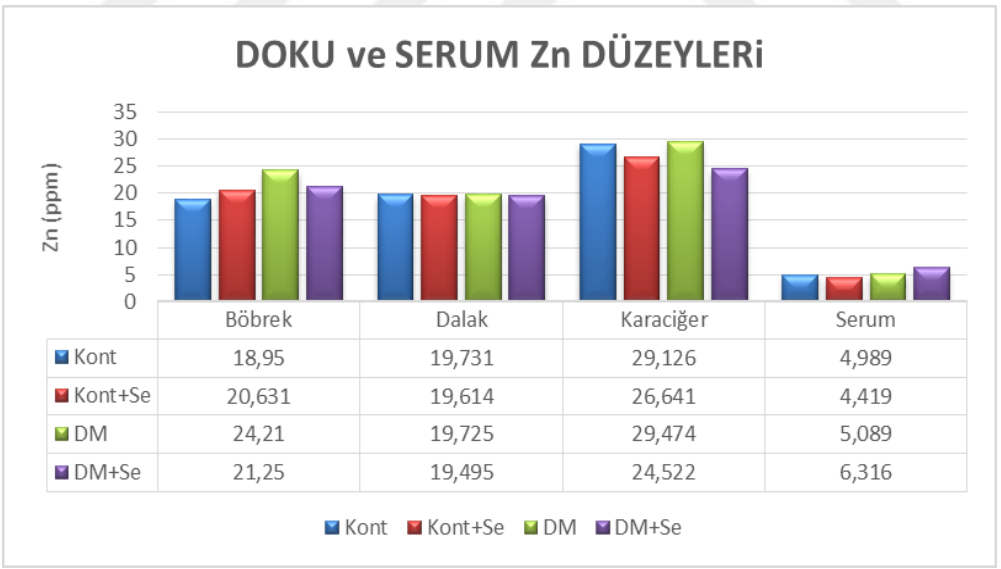
Şekil 3.1. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda canlı ağırlık (g) düzeyleri.



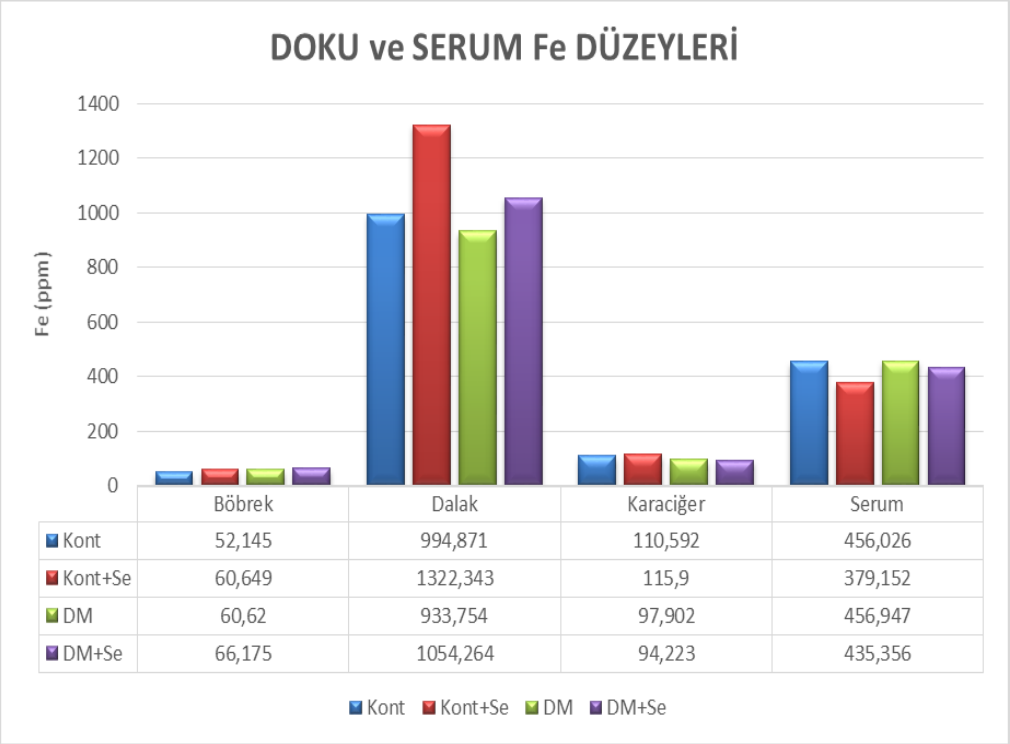
Şekil 3.2. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda açlık kan şekeri (AKŞ, mg/dl) düzeyleri.



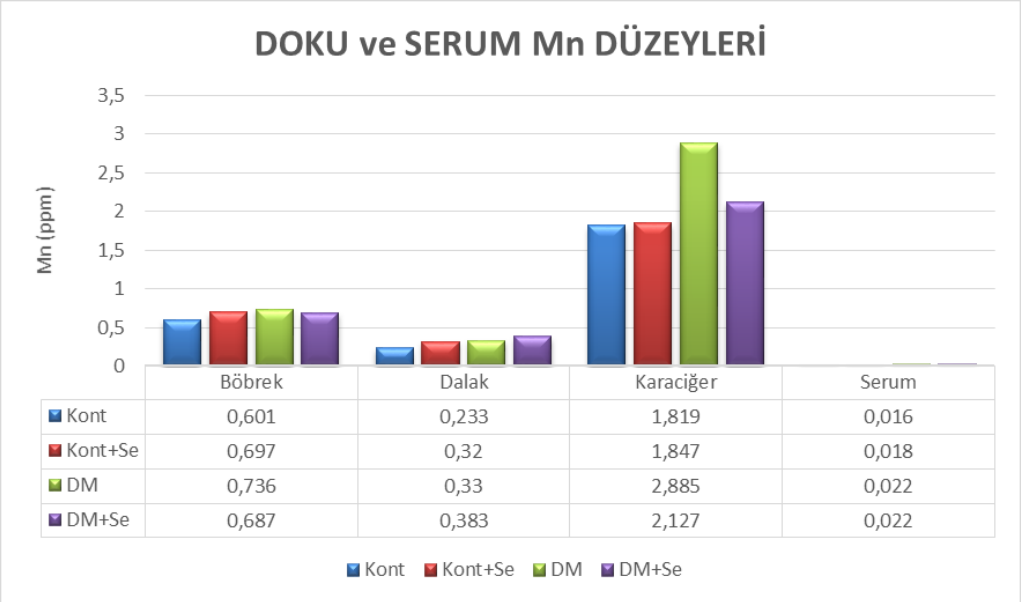
Şekil 3.3. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Cu (µg/g, ppm) düzeyleri.



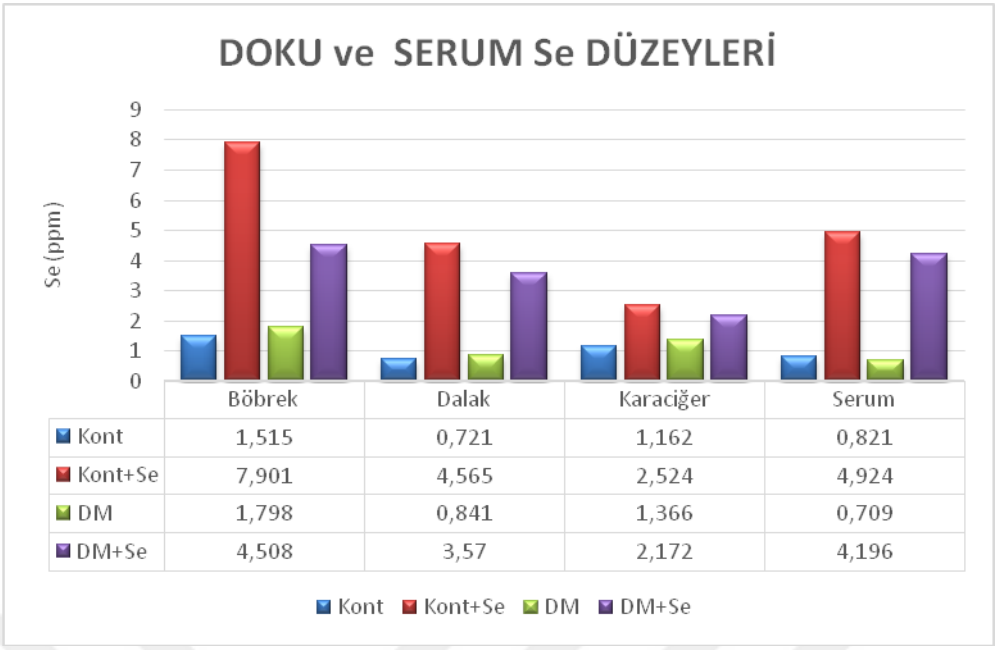
Şekil 3.4. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Zn (µg/g, ppm) düzeyleri.



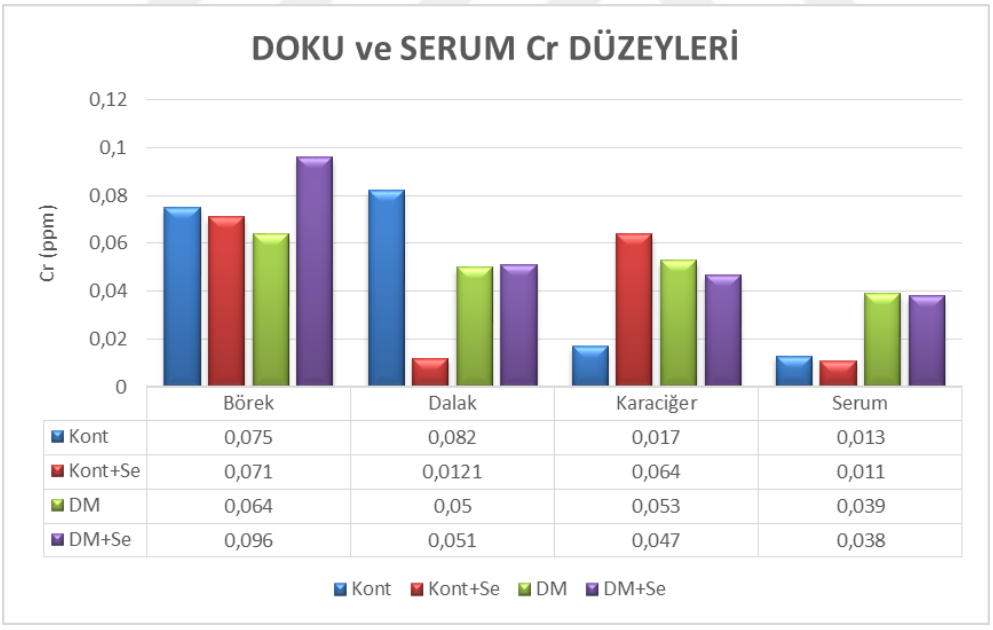
Şekil 3.5. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Fe (µg/g, ppm) düzeyleri.



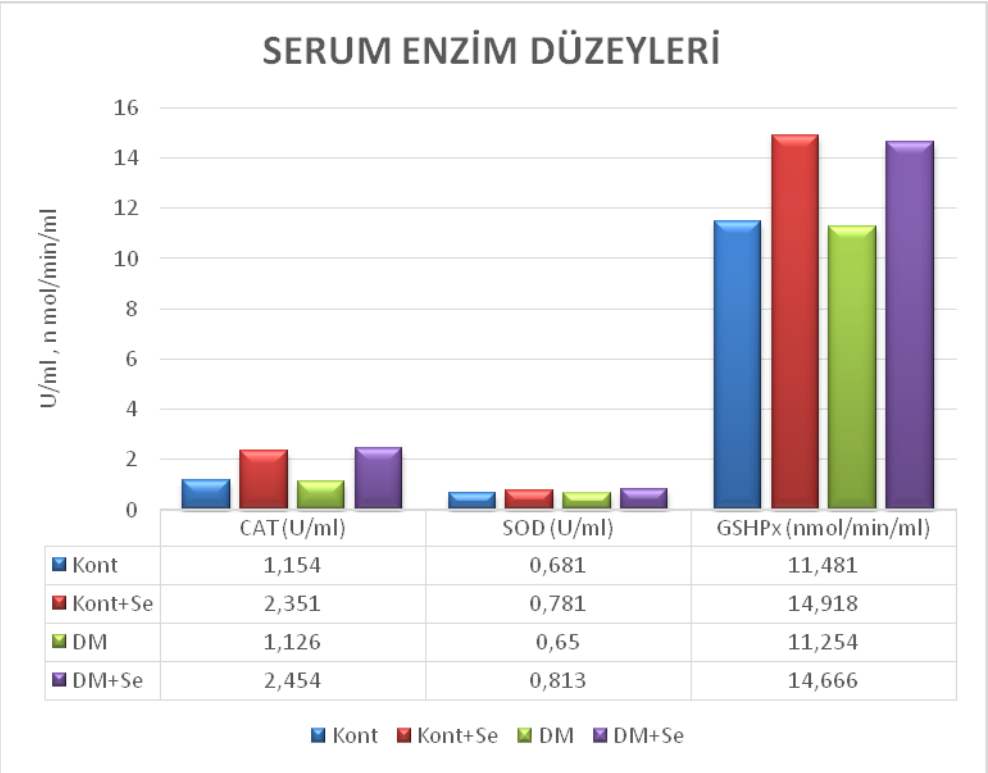
Şekil 3.6. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Mn (µg/g, ppm) düzeyleri.



Şekil 3.7. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Se (µg/g, ppm) düzeyleri.



Şekil 3.8. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda doku ve serum Ce (µg/g, ppm) düzeyleri.



Şekil 3.9. Se uygulaması yapılan kontrol ve STZ- diyabetik ratlarda serum CAT (U/ml), SOD (U/ml) ve GSH-Px (nmol/min/ml) düzeyleri.

4. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, hastaların yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Diyabetin etiyolojisi ve seyrini aydınlatmak ve çeşitli parametrelerin hastalık üzerine etkilerini inceleyebilmek amacıyla hayvanlarda deneysel diyabet modellerinin kullanımı araştırmacıya büyük avantajlar sağlamaktadır (İrer ve Alper 2004). STZ ve alloksan deneysel diyabet oluşturmada en çok kullanılan ajanlardır (West 2000). Beta hücre kümesini seçici olarak tahrip eden bu ajanlardan STZ, alloksana oranla β hücre kümesi için daha spesifik olduğundan genellikle deneysel diyabet oluşturmada tercih edilmektedir. STZ hem pankreastan insülin salınımını, hem de hedef hücrelerde insülin reseptörlerinde azaltarak etki gösterir ve Tip 1 DM'ye neden olmaktadır (Gajdosík ve ark 1999, Kurçer ve Karaoğlu 2012).

Bu çalışmada STZ aracılığıyla pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile diyabet oluşturulan ratlarda serum glukoz düzeylerinin 250 mg/dl'nin üzerine çıktığı gözlenmiş ve deneysel diyabet için bildirilen kan glukoz düzeyleri ile uyumlu olduğu görülmüştür (Liu ve ark 2001, Cheng ve ark 2003). Ayrıca diyabet oluşturulan gruplarda meydana gelen CA düşüşlerinin STZ uygulanan diyabetik ratlarda bildirilen sonuçlarla benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Lau ve Failla 1984, Akalın ve Başpınar 2007, Kurly ve ark 2008). Halaçoğlu ve Suher (2012), DM'li hastalarla kontrol grubu hastalarının vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmiş olmalarına karşın, Kurly ve ark (2008) , sağlıklı ve diyabetik Wistar sıçanların başlangıç ve sonrası vücut ağırlığı artışı karşılaştırıldığında diyabetik sıçanların vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Nitekim Akalın ve Başpınar (2007) da STZ uygulamasından 14 gün sonra diyabetik rat CA' larının belirgin olarak düştüğünü, sağlıklı ratlarda ise değişikliğe rastlanmadığı belirlemişlerdir.

DM'li hastalarda CA kayıplarının yanında Se'nin bu düşüşlere etkisinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mueller ve ark (2008), Se'nin CA artışına etkilerini inceledikleri araştırmalarında 8 haftalık çalışma sonunda son vücut CA' larının farklı doz Se uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak Sheng ve ark (2004), 4 mg / kg / gün doz selenit ile tedavi edilen diyabetik gruptaki fareler ile diyabetik kontrol grubundaki farelerin

vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark belirleyememiştir. Yapılan çalışmada da Se uygulamalarının CA üzerine etkili olmadığı ancak Se uygulanan diyabet grubunda CA' larda diyabet kontrol grubuna göre rakamsal artışlar bulunduğu gözlenmiştir.

Diyabetten korunma ve diyabet tedavisinde Se'un etkileri yıllardır bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve bu konuda farklı araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Oksidatif stresin, insülin direnci ve diyabet üzerine etkili bir parametre olduğu düşünülmektedir. Se ve E vitamininin antioksidan fonksiyonları dikkate alındığında, diyabette meydana gelebilecek oksidatif hasarı düşürebileceği ve kan glukoz düzeyleri üzerinden karbonhidrat metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmektedir.

Se ve diyabet oluşumu hakkında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara da rastlanmış, Se'nin diyabet oluşum riskini ya da oluşan diyabet komplikasyonlarını azalttığını bildiren çalışmaların yanında (Navarro ve ark 1999, Kljai ve Runje 2001, Rajpathak ve ark 2005) kullanılan Se'nin dozu ve kullanım süresine bağlı olarak diyabet oluşum riskini artırabileceği de bildirilmiştir (Bleys ve ark 2007, Stranges ve ark 2007, Laclaustra ve ark 2009, Lippman ve ark 2009).

Yapılan çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda 6 hafta süreyle gün aşırı 10 µmol/kg (2 mg/kg) dozunda distile suda çözündürülmüş Se (Na-selenat) enjeksiyonu yapılarak kan glukoz ve çeşitli enzim düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılmasının yanında kan ve çeşitli dokulardaki mineral madde düzeylerine etkilerinin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yapılan araştırmalarda Se uygulamalarının in vivo ve in vitro olarak insülin benzeri etki göstererek kan şekeri düzeylerini düşürdüğü ortaya konmuştur (McNeill ve ark 1991, Ghosh ve ark 1994, Berg ve ark 1995, Sheng ve ark 2004, 2005). (McNeill ve ark 1991) in vivo olarak Se'nin insülin benzeri etkisinden bahsetmiştir. Araştırıcılar STZ diyabetik ratlarda Se uygulaması ile plazma kan şekeri düzeylerinin 2. haftadan itibaren düşüşler göstediğini ve çalışmanın 7 haftalık süresi boyunca bu düşüşlerin devam ettiğini bildirmişlerdir. Sheng ve ark (2004) da Se uygulamalarının diyabetli ratlarda 4 haftada hipoglisemik etki gösterdiğini saptamışlardır.

Bu araştırmada, serum glukoz düzeylerine Se'nin etkisi incelendiğinde kontrol gruplarında Se uygulamasının istatistiki olarak bir farklılığa yol açmadığı

gözlendi. Ancak Se uygulamasının diyabet grubunda kan şekerini düşürdüğü ($p<0.05$) gözlendi ve diyabetli hastalarda Se'un hipoglisemik etkisinden bahseden yukarıdaki araştırmalarla uyumlu olduğu görüldü.

Organizmada iz element ve inorganik bileşiklerin DM'nin oluşumu ile etkilendiği bildirilmesine karşın etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Birçok enzim sisteminin bileşeni olmaları açısından büyük önem arzeden Zn, Fe, Cu ve Se gibi elementlerin diyabetteki pozisyonları sıkça araştırılmıştır. İnsülin fizyolojisine doğrudan katılan (Kinlaw ve ark 1983) ve insülinin depo edilmesi ve salgılanması için gerekli olan Zn (Mooradian ve Morley 1987) insülünin aktivitesi için de önemli fonksiyonlara sahiptir. Zn'nin yanında Cu metabolizmasının da diyabetle birlikte değiştiğinin belirtilmesine karşın glukoz homeostazında Cu'nun rolü yeterince açıklanamamıştır (Walter ve ark 1991). Diyabet hastalarında Zn'nin idrarla yüksek miktarlarda atıldığı bilinmesinin yanında serum Zn ve Cu düzeyleri ile ilişkili çelişkili sonuçlarla karşılaşılmaktadır (Mooradian ve Morley 1987).

Sheng ve ark (2004) Se ile uyarılan diyabetik farelerin böbrek, dalak dokularındaki Se düzeylerinde belirgin bir değişikliğin olmadığını, karaciğer dokularında ise daha yüksek değerlerle karşılaşıldığını bildirmektedirler.

Bu araştırmada serum ve diğer dokulardaki Se düzeyleri incelendiğinde Se uygulaması yapılmayan kontrol ve diyabet grupları arasında bir farklılığın bulunmadığı, Se uygulaması yapılan kontrol ve diyabet grupları arasında ise diyabetli ratlarda serum ve dokularda Se düzeylerinde düşmeler gözlendiği saptandı. Özellikle böbrek ve karaciğer dokusundaki bu düşüşlerin anlamlı olduğu ($p<0.05$) görüldü. Se uygulanan diyabetik ratlarda kontrollerine göre Se düzeylerinde meydana gelen düşmeler, Se'nin insülin benzeri etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Nitekim bu bulgulara paralel olarak aynı grupta serum glukoz düzeylerinin de anlamlı derecede düşüş göstermesi yukarıdaki bilgiyi doğrular niteliktedir.

Tamer ve İşbir (2000), ratlarda STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları çalışmalarında böbrek ve karaciğer dokularında Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Özçelik ve ark (2011) da STZ-diyabetik ratlarda karaciğer ve böbrek dokusunda Zn ve Cu

düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmada da diyabetli ratlarda yukarıdaki bulgularla uyumlu olarak böbrek ve serum Zn düzeylerinin yükseldiği ancak diğer dokularda bir farklılığın bulunmadığı görülmüştür. İnsülinin yapısı ve depolanmasında direkt etkili olan Zn'nin bu yüksekliğinin, STZ ile oluşturulan insülinsizlik sonucu oluşabileceği düşünülmektedir.

Diyabetli hastalarda serum Cu düzeylerinin genel olarak yükseldiğini bildiren çalışmaların oldukça fazla olmasına karşın (Abou ve MA 2004, Hussain ve ark 2009, Kızıler ve ark 2013, Mohanty ve ark 2013, Tonde ve ark 2015, Devi ve ark 2016), farklı sonuçların da belirlendiği çalışmalara rastlamak mümkündür (Ugwuja ve ark 2010, Özenç ve ark 2015). Cu düzeylerindeki artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda diyabetli ratlarda Cu'nun intestinal emilimin arttığı ve bunun artmasının serum ve doku Cu düzeylerinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Mooradian ve Morley 1987). Bir kısım araştırıcılar bu artışı hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyon artışı ile açıklarken (Kızıler ve ark 2013), Kahyaoğlu (2011) ile Kurtul ve ark (2007) intestinal Cu emiliminin artışı ile ilişkilendirmişlerdir. Tamer ve İşbir (2000), ratlarda STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları çalışmalarında böbrek ve karaciğer dokularında Cu düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Koca ve ark (2008), serum Cu düzeylerinde Tip 2 diyabet grubununda kontrol grubuna göre bir azalma olduğunu fakat gruplar arasında gözlenen bu azalmanın istatiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Bu araştırmada STZ -diyabetli ratlarda yukarıda bildirilen birçok araştırmaya ve Tamer ve İşbir (2000)'in bulgularına benzer şekilde özellikle böbrek ve karaciğer Cu düzeylerine anlamlı derecede artışlar ($p<0.05$) gözlendi ancak serum Cu düzeylerinde bir değişime rastlanmadı.

Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında önemli fonksiyonları olan Cr, önemli bir besinsel izelementtir. (Anderson 1987). İnsülin ve insüline duyarlı hücre membranlarında etkisi olduğu gösterilen Cr'nin, eksikliğinde glikoz toleransının bozulduğu, özellikle Tip 2 diyabet gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (Güneral 1985, Anderson 1987). Cr'nin, insülinin normal fonksiyonları için bulunması gerektiği ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol oynayan önemli bir eser element olduğu bilinmektedir (Güneral 1985).

Cr'nin biyolojik aktif formu tam olarak bilinmemesine karşın, insülinin etkisini artırarak glukoz metabolizmasına etki ettiği belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda düşük molekül ağırlıklı Cr bağlı madde (DMACr) insülin reseptörlerinin yanıtını arttırdığı, insülinin reseptörünü aktive etmesinin ardından aktive reseptörün hücrelerdeki Cr'nin hareketini uyardığı ve Cr'un Apo-DMACr olarak isimlendirilen bir peptide bağlanarak aktif DMACr oluşturduğu ve bu molekülün insülin reseptörüne bağlanarak aktivitesinin artmasını sağladığı bilirilmektedir (Geyikli ve Bayır 2008). Cr'un insülin ve insülin dimerlerine direk bağlanarak hormonun stabilizasyonunda ve reseptör bağlanma kapasitesinde da artışa yol açtığı bildirilmektedir (Sreekanth ve Ark. 2008).

Atalay (2008) ve Sayılır (2012) diyabetli hastalarda serum Cr düzeylerinin sağlıklılardan farklılık göstermediğini bildirmesine karşın, özellikle Tip 2 diyabetik hastaların Cr düzeylerinin araştırıldığı birçok çalışmada düzeylerin diyabetik gruplarda düşük olduğu gözlenmiştir (Guan 2000, Kazi ve ark 2008, Flores 2011).

Bu çalışmada ise böbrek ve dalak Cr düzeyleri açısından gruplar arasında bir farklılık saptanamazken karaciğer dokusunda diyabet gruplarında ve Se uygulanan kontrol grubunda düzeylerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca serum Cr düzeylerinin birçok kaynakta verilen bilgilerin aksine kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. İnsülin salınımını bloke eden maddelerle (D-mannoheptuloz, 2- deoksiglukoz, alloksan ve STZ) oluşturulabilen deneysel diyabet modellerinde, diğer ajanlar kısa süreler için insülin salınımını bloke ederek geçici, STZ ise pankreasın β-hücrelerinde dejenerasyon ve atrofiye yol açarak kalıcı diyabet oluşturmaktadır (Tiftik 1996). STZ'nin aynı zamanda nikotinamit adenin dinükleotit düzeylerini azaltarak dejenerasyonlara yol açtığı, bu etkileriyle proinsülin sentezini bloke ederek insülin noksanlığı ile karakterize Tip 1 diyabeti oluşturduğu bilinmektedir (Masiello ve ark 1981, Yamamoto ve ark 1981). Farelerde 5 gün süreyle intraperitonal yolla 40 mg/kg STZ uygulamasının ardından adacık hücrelerindeki değişimlerin incelendiği 61 çalışmada (Li ve ark 2000), uygulamanın 7. gününden itibaren insülitisin ve hipergliseminin ardından β-hücrelerinin degranüle olduğu, 14. günde artan insülitisle birlikte β-hücrelerinin neredeyse tamamen atrofiye olduğu, α-hücrelerinin ise genişleme göstererek tüm adacık hücrelerine oranla 2-3 kat arttığı gözlenmiştir. Tip 1 diyabette gözlenen bu yoğun insülin kaybı etki mekanizması ve düzeyler açısından Tip 2 diyabetten önemli farklılıklar

göstemektedir. Diyabetik hastalarda plazma Cr düzeylerinin düştüğünü bildiren çalışmaların Tip 2 diyabetik hastalarda bildirilmiş olması ve çalışmada oluşturulan Tip 1 DM'den dolayı sentezlenemeyen insülin konsantrasyonlarına bağlı olarak da Cr düzeylerinin yüksek bulunabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca Cr ile ilgili yapılan çalışmalarda, serum Cr düzeyinin vücuttaki yeterli Cr miktarını göstermediği bildirilmektedir. Ancak ağır vücut Cr eksikliği olan durumlarda, serum Cr düzeyinin vücut Cr miktarının anlamlı bir göstergesi olabileceği savunulmuştur (Lim ve ark 1983, Mertz 1993, Anderson ve ark 2001). Yapılan bir çalışmalarda; glukoz ve insülin yüklemesi sonrası artış göstermeyen serum Cr düzeyi, vücuttaki Cr eksikliğinin en güzel göstergesi olarak değerlendirilmiş (Lim ve ark 1983) ve diyabetli hastaların, ancak vücut Cr deposu yeterli olduğunda, mevcut hiperglisemilerine serum Cr düzeyinde artış şeklinde yanıt verebileceği bildirilmiştir (Lim ve ark 1983, Mertz 1993, Anderson ve ark 2001). Elde edilen serum Cr düzeylerindeki yüksekliğin de vücuttaki Cr depolarının yeterliliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Önemli enzim kofaktörlerinden biri olan Mn, glukoz metabolizması için gereklidir ve eksikliği bazı hayvan türlerinde diyabet benzeri glukoz intoleransına neden olabilmektedir (Hussain ve ark 2009, Esfahani ve ark 2011). Bazı araştırıcılar (Gnikoloff ve Mtafchiev 2004, Nourmohammadi ve ark 2005, Esfahani ve ark 2011) diyabetik ve non-diyabetik gruplar arasındaki serum Mn seviyesinde anlamlı fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir. İnsülin dirençli diyabetli hastalarda oral dozlarda Mn verildiğinde iyi yanıt alındığı, uygun Mn düzeylerinin normal insülin sentez ve sekresyon gelişimi için gerekli olduğu bildirilmiştir (Nourmohammadi ve ark 2005).

Failla ve Kiser (1981), STZ diyabetli ratlarda karaciğer ve böbrek dokusu Zn, Fe ve Cu düzeylerinin yanında Mn düzeylerinin de kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmelerine karşın, Siddiqui ve ark (2014) Mn düzeylerinin Tip 2 diyabetli kişilerde düşük olduğunu belirlemişlerdir. Salmonowicz ve ark (2014), yaptıkları bir çalışmada plazma Mn düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığını ancak Tip 1 DM'li çocuklarda Mn ve total antioksidan arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bütün bunların yanında Farid (2012), çalışmasında diyabetik hastaların serum Mn düzeyini kontrol grubunda elde edilen değerden önemli ölçüde düşük tespit etmiş, Kazi ve ark (2008) da DM'li hastalarda kontrol

grubuna göre Mn düzeylerini istatiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Bu araştırmada, kontrol grubu ile diyabetik grup arasında serum Mn aktivitesi açısından herhangi bir değişiklik bulunamamıştır. Ancak özellikle böbrek ve karaciğer dokusunda diyabet oluşturulan grupta Mn düzeyleri yüksek bulunmuş ve sonuçların Failla ve Kiser (1981)'nın STZ- diyabetik ratlar için yapmış oldukları bildirimler ile uyumlu olduğu görüldü.

Kan glukoz düzeyinin yükselmesi ile insülin sekresyonunun bozulması sonucu oluşan DM'nin en önemli komplikasyonlarından birisi serbest radikal düzeyinin bütün vücutta artması ve bu durumun birçok dokuya zarar vermesidir. Oluşan serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırmak için vücutta SOD, CAT ve GSH-Px gibi antioksidan enzimler sentezlemektedir. Sentezlenen bu enzimler, radikallerin indirgenmesini sağlayarak ortamdan uzaklaştırmaktadır. Ancak DM gibi durumlarda enzim sentezinin yetersizlikleri dokuların hasar görmesine yol açmaktadır (Tekkes 2006, Kök 2011, Dönder ve ark 2012).

STZ-diyabetik sıçanların CAT, SOD ve GSH-Px gibi antioksidan enzim düzeyleri üzerine belirlenmiş bir fikirde uzlaşılmamış, ancak diyabetin bu enzim düzeylerinde çeşitli değişikliklere neden olduğu saptanmıştır. Oluşan serbest radikallerin antioksidan enzimlerin aktivitelerini inhibe ettiği gibi inhibe etmediğini veya tam tersine bu enzimlere ait değerlerin yükseldiğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (Meral ve ark 2001, Sindhu ve ark 2004, Jafarnejad ve ark 2008, Ghaffari ve ark 2011).

Bu araştırmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde STZ-diyabetik ratlarda SOD, CAT ve GSH-Px düzeylerinin kontrollere göre farklılık göstermediği ancak Se uygulamasının kontrol ve STZ-diyabetik rat gruplarında serum antioksidan enzim düzeylerini artırdığı belirlenmiştir.

Diyabet oluşumunda CAT aktivitesine artışlar olduğunu bildiren çalışmaların yanında (Kesavulu ve ark 2001, Sözmen ve ark 2001, Memisogulları ve ark 2003, Salmonowicz ve ark 2014), azalmanın belirlendiği çalışmalar da bulunmaktadır (Kalak ve ark 1996, Abou ve MA 2004). Kalak ve ark (1996), yaptıkları çalışmada H_2O_2'yi parçalayarak hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyan önemli bir antioksidan enzim olan CAT aktivitesini Tip 2 DM'li hastalarda

kontrollere göre önemli derecede düşük bulmuşlardır. Bu düşüklüğün kaynağının diyabetli kişilerin eritrositlerinde oksidatif hasar sonucu meydana gelen değişikliklerden sorumlu faktörlerden biri olabileceği kanaatinde olduklarını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada diyabetli gruplarla kontrol grupları arasında CAT aktivitesi açısından bir farklılık belirlenmemesine karşın, her iki grupta da Se uygulamasının CAT aktivitesini artırdığı gözlendi ve CAT'ın antioksidan etkisinin artırılmasına yol açması açısından da Se'nin etkili olabileceği görüldü. CAT aktivitesi için büyük önem arz eden Fe düzeylerinin de özellikle böbrek ve serumda Se uygulanan gruplarda yüksek olduğu görüldü, diğer dokularda bir farklılığa rastlanmadı.

Antioksidan enzimler içerisinde SOD enziminin serbest oksijen radikallerine karşı savunmada ilk basamak olabileceği ve hücreler ya da organizmalar oksidatif strese maruz kaldığında hemen indüklenebileceği düşünülmektedir. Genel olarak, yapılan çalışmalarda SOD aktivitesinin diyabette düştüğü gözlenmekle birlikte değişmemiş ya da artmış SOD aktiviteleri bildirilen çalışmalar da mevcuttur. Diyabette SOD aktivitesinde düşme belirleyen araştırıcılar (Çiğremiş ve ark 2003, Abou ve MA 2004, Dhanajaya ve Lokanathan 2016), bu düşüşün artan oksidatif stresten kaynaklanabileceğini, artan oksidatif stresin oksidan/antioksidan dengeyi bozabileceğini, diyabette meydana gelen oksidatif stres artışının SOD aktivitesindeki değişikliği beraberinde getirebileceğini bildirilmişlerdir. Aynı şekilde Koca ve ark (2008), Tip 1 ve Tip 2 diyabet gruplarının kontrol grupları ile karşılaştırılması sonucunda diyabetik SOD aktivitelerinde başlangıçta artış, ardından anlamlı olarak düşüş olduğunu bildirmişlerdir. SOD aktivitesinin başlangıçta artmasının, O^{-2}'nin artmış üretimine, daha sonraki düşmenin ise enzimin glikasyonuna ve/veya H_2O_2 birikimine bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Bütün bunların yanında Soliman (2008), bir çalışmasında serum SOD düzeyinde istatiksel olarak anlamlı bir artış bulunduğunu ve bu artışın oksidatif stresin bir belirteci olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Halifeoğlu ve ark (2005) da kan glikoz düzeylerinin yüksek seyretmesine bağlı oluşan lipid peroksidasyona bağlı olarak serum SOD enzim aktivelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Ghaffari ve ark (2011) da STZ diyabetik ratlarda, SOD ve GSH-Px aktivitelerinde kontrollere göre bir değişikliğin gözlenmediğini ancak oral yolla vitamin E ve Se verilmesinin çalışmanın 5. haftasında antioksidan enzim

aktivitelerinde artışa yol açtığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada kontrol ve diyabet gruplarında SOD düzeyleri açısından bir farklılık belirlenmemesine karşın Se uygulamasıyla birlikte CAT aktivitesine benzer şekilde SOD düzeylerinde de her iki grupta artışlar olduğu saptandı ve Se'nin aynı şekilde antioksidan enzim aktiviteleri üzerine olumlu etkiler gösterebileceğini bildiren Ghaffari ve ark (2011)'nın bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü.

Hidroperoksitlerin ortamdan uzaklaşmasını sağlayan GSH-Px dört subünitten oluşan tetrametrik bir enzimdir. Her subünit bir Se içerir ve bu yüzden selenoenzim olarak da adlandırılmaktadır (Gutteridge 1995). Sadi ve Sadi (2011) diyabetli ratlarda karaciğer CAT ve SOD aktivitesinde düşmeler gözlenmesine karşın, GSH-Px aktivitesinde bir değişime rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Bostancı (2014) diyabetik ratlarda GSH-Px aktivitesinde düşüşler olduğunu ancak vitamin E uygulamasıyla düzeylerde yükselmeler belirlendiğini bildirmektedir.

Yapılan çalışmada da Bostancı (2014) ile Ghaffari ve ark (2011)'nın bulgularına paralel olarak, incelenen diğer antioksidan enzimler (SOD, CAT) gibi, GSH-Px aktivitesinde diyabetik ratlarda kontrollere göre bir farklılığa rastlanmazken, Se uygulanan gruplarda GSH-Px aktivitesinin attığı görülmüştür. GSH-Px için bu durumun ayrıca Se'nin bu enzimin kofaktörü olmasından da kaynaklanacağı açıktır.

İncelenen antioksidan enzim düzeylerinde, diyabet ve kontrol grupları arasında bir farklılığın gözlenmemesine karşın CAT, SOD ve GSH-Px aktivitelerinin hem kontrol hem de diyabet gruplarında Se uygulaması ile artması; Se'nin antioksidan enzim aktivitelerini yükseltmede ve özellikle diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde osidatif stresi azaltarak etkili olabileceği fikrini akla getirmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mutlak ya da bağıl insülin eksikliği veya insülin direnci sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu ile karakterize, endokrin ve metabolik bir hastalık olan DM, aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur.

Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Organizma serbest radikallerin zararlı etkileriyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Bugüne kadar değişik hayvan modelleri kullanılarak sayısız deneysel diyabet çalışmaları oluşturulmasına karşın komplikasyonların tümünün ortaya çıkış nedenleri, komplikasyonların çok sayıda organı etkilemesinden dolayı tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir.

Wistar Albino cinsi 4-6 haftalık 28 adet erkek ratın kullanıldığı bu çalışmada, hem STZ ile deneysel diyabet oluşumunun hem de deri altı Se uygulamalarının serum glikoz, CA, çeşitli antioksidan enzimler ve serum ve doku mineral madde düzeylerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla ratlar Kontrol, Kontrol-Se, Diyabet ve Diyabet-Se grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve ratların serumlarda glikoz, CAT, SOD ve GSH-Px düzeyleri ile serum ve organlardaki (böbrek, dalak, karaciğer) Cu, Zn, Fe, Mn, Se ve Cr düzeyleri belirlenmiştir.

Diyabet oluşumunun CA'lar üzerine olumsuz etkilerinin belirlendiği çalışmada Se uygulamalarının CA'lar üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Se uygulamalarının özellikle diyabet oluşturulan gruplarda AKŞ düzeylerini düşürdüğü, serum antioksidan enzim düzeylerini ise artırdığı gözlenmiştir. Diyabetik ratlarda kan şekerinin düşüşünün, Se'nin insülin benzeri hipoglisemik etki göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca antioksidan enzim düzeylerinin Se uygulaması ile artması, diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde, bu enzimlerin aktivitelerini yükseltmede, Se'nin oksidatif stresi azaltarak etkili olabileceğini göstermiştir.

Diyabette incelenen iz element düzeylerinin serum ve bir kısım dokularda farklılık göstermesinin, özellikle bu elementlerin çeşitli enzimlerin kofaktörleri olmalarından kaynaklanabileceğini ve bu elementlerin organizmadaki yeterlilik düzeyleri ile de ilişkili olabileceğini akla getirmiştir.

Sonuç olarak; çalışmada elde edilen verilerle, Se'nin insülin benzeri hipoglisemik etkisinden ve antioksidan etkilerinden hareketle, diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde etkili bir element olduğu açıktır. Ancak Se'nin kimyasal ve toksik özelliklerinin de bundan sonra yapılacak uygulamalarda gözardı edilmemesi gerektiği düşünülmelidir. Bu tür diyabet hastalarında en azından Se eksikliğinin bulunmaması gerektiği ve hastaların Se düzeylerinin, hastalık komplikasyonlarının önlenebilmesi açısından önemli bir kriter olabileceği ve ihtiyaç duyulan durumlarda kontrol altına alınması gerektiği önerilebilir. Ayrıca hastalıkta Se'nin diğer mineral maddelerle ilişkilerinin net olarak anlaşılabilmesi oldukça kompleks bir durumdur ve teker teker ilgili minerallerin yetersizliğinin oluşturulduğu deneysel düzeneklerin tasarlanması ve emilim mekanizmalarının bu şekilde incelenmesi gerekliliği önerilmelidir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, farklı dozlarda organik ve inorganik Se uygulamalarının karşılaştırılması da, Se'nin diyabetteki etkilerinin anlaşılabilmesi ve hastalığın komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir kriter olacaktır.

6. KAYNAKLAR

Abou, MA S, 2004. Evaulation of some biochemical changes in diabetic patients. ClinChim Acta. 346, 161-70.

ADA, 2007. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 30, 42-7.

Akalın P, Başpınar N, 2007. Beta-endorfinin kan glukoz düzeylerine etkileri. Selçuk Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Akkaya H, Çelik S, 2010. Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. F.Ü Sağ Bil Vet Derg, 24, 5-10.

Altan N, Dinçel A, Koca C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Turk J Biochem, 31, 2, 51-6.

Altın M, 2013. Yüksek kolesterollü diyetle beslenen ratlarda ginsengin TNF-α leptin ve bazı serum lipid parametreleri üzerine etkileri. Doktora Tezi S.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anderson R, 1987. Chromium. In, Mertz W (Ed): Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Acedemic Press New York, 225, 44.

Anderson R, 1998. Chromium, glucose intolerance and diabetes. J Am Coll Nutr, 17, 6, 548-55.

Anderson R, Roussel A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau J, Kerkeni A, 2001. Potential antioxidant effects of zinc and chromiumsupplementation in people with type 2 diabetes. Journal of the American Collage of Nutrition, 20, 2012-18.

Angelova M, Asenova S, Nedkova V, Koleva, Kolarova R, 2011. Copper in the human organism. Trakia Journal of Sciences, 9, 1, 88-98.

Atalay S, 2008. Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda kanda krom düzeylerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Tıbbi Biyokimya Bölümü, İstanbul.

Ayaz M, 2000. Selenyumun deneysel diyabetik sıçan kalbi ventrikül kasının elektriksel ve mekaniksel aktivitesi üzerine etkileri. Yüksek lisans tezi, A.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bauer F, 1997. Selenium and soils in the western united states. Electronic Green Journal, 1, 7.

Becker D, Reul B, Özçelikay A, Buchet J, Henquin J, Brichard S, 1996. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenetic enzymes in diabetic rats. Diabetologia, 39, 3, 11.

Beckett G, Arthur J, 2005. Selenium and endocrine systems. J Endocrinol, 184, 3, 455-65.

Belgemen T, Akar N, 2004. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilgili genler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 57, 3, 161-6.

Bellamkonda R, Rasineni K, Singareddy S, Kasetti R, Pasurla R, Chippada A, 2011. Antihyperglycemic and antioxidant activities of alcoholic extract of Commiphora mukul gum resin in streptozotocin induced diabetic rats. Pathophysiology, 18, 4, 255-61.

Berg EA, Wu JY, Campbell L, Kagey M, Stapleton SR, 1995. Insulin-like effects of vanadate and selenate on the expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase and fatty acid synthase in diabetic rats. Biochimie, 77, 12, 919-24.

Bleys J, Navas A, Acien A, Guallar E, 2007. Serum selenium and diabetes in U.S.adults. Diabetes Care, 30, 829-34.

Bostancı A, 2014. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda vitaminlerin oksidasyona etkisi. Yüksek lisans tezi, Pamukkale Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Büyükakyüz N, Altuğ T, Yaltırık M, 2000. Kanser proflaksisinde antioksidan maddelerden E vitamin ve selenyumun önemi. Diş hekimliğinde Klinik Dergisi, 12, 136-9.

Büyükleblebici O, Karagül H, 2012. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 18, (1), 21-6.

Cai L, Li X, Song Y, Cherian M, 2005. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. Curr Med Chem, 12, (23), 2753-63.

Carl A, Burtis R, Edward R, Ashwood M, 2003. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. WB Saunders, 3rd Ed, Philadelphia.

Casimiro G, Lopes G, Oliveira D, Junior A, Portella E, Lisboa P, Donangelo C, Moura E, Koury J, 2009. Plasma leptin, plasma zinc, and plasma copper are associated in elite female and male judo athletes. Biol Trace Elem Res 127, (2), 109-15.

CE Reusch, Tschour F, Kley S, Boretti S, Sieber N, Ruckstuhl N, 2006. Diabetes Mellitus in the Cat: A Review. Schweiz Arch Tierheilkd, 148, 130-8.

Cengiz M, Cengiz S, 2000. Tip II diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutasyon ve HbAlc düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 31, (4), 211-5.

Champe P, Harvey R, Ferrier D, Ulukaya E, 2007. Lippincott's IIIustrated Reviews. Biochemistry, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 305-16.

Chaturvedi P, 2009. Bitter melon protects against lipid peroxidation caused by immobilization stress in albino rats. Int J Vitam Nutr Res, 79, 48-56.

Chen M, Lin P, 2000. Zinc-induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose-induced obesity with zinc repletion. Obes Res, 8, (2), 167-74.

Cheng J, Liu I, Tzeng T, Chen W, Hayakawa S, Yamamoto T, 2003. Release of ß-endorphin by caffeic acid to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. Hormone and Metabolic Research, 35, 251-8.

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori M, Mecocci C, 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radical Biology & Medicine, 39, 841-52.

Conget I, 2002. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. Revista Espanola De Cardiologia, 55859, 528-35.

Cooper G, Phillips A, Choong S, Leonard B, Crossman D, Brunton D, Saafi L, Dissanayake A, Cowan B, Young A, Occleshaw C, Chan Y, Leahy F, Keogh G, Gamble G, Allen G, Pope A, Boyd P, Poppitt S, Borg T, Doughty R, Baker J, 2004. Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. Diabetes, 53, (9), 2501-8.

Costarelli L, Muti E, Malavolta M, 2010. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects. J Nutr Biochem, 21, (5), 432-7.

Cotellessa M, Barbieri P, Mazzella M, Bonassi S, Minicucci L, Lorini R, 2003. High incidence of childhood type 1 diabetes in Liguria. Italy, Diabetes Care 26, 1786, 9.

Couper J, 2001. Environmental triggers of type 1 diabetes. J Paediatr Child Health, 37, 218, 20.

Cutler P, 1989. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. Diabetes, 38, (10), 1207-10.

Çavuşoğlu C, 2009. Gestasyonel diabetes mellitus olgularında oksidatif stres durumu, tnf-a ve ıl-6 düzeyler. Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim Araşturma Hastanesi.

Çaylak E, 2011. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stress ile antioksidanlar. Tıp Araş. Dergisi, 9, (1), 78-83.

Çelik S, Bal R, 2002. Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi. Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med. , 21, 43-8.

Çiğremiş Y, Köse M, Özuðurlu F, Türköz Y, Eğri M, 2003. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Eritrosit İçi Cu,Zn- Sod, Cat Ve Gsh-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması. G.Ü.Journal of Science, 16, (2), 239-44.

Davison L, Ristic J, Herrtage M, 2003. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabete smellitus. Vet Immunol Immunopath, 91, 53-60.

Devi T, Hijam D, Dubey A, Debnath S, Oinam P, Devi N, Singh W, 2016. Study of Serum Zinc and Copper levels in Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Contemporary Medical Research, 3, (4), 1037-40.

Devries M, Hamadeh M, Glover A, Raha S, Samjoo I, Tarnopolsky M, 2008. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. Free Radic Biol Med, 45, (4), 503-11.

Dhanajaya S, Lokanathan T, 2016. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activities in patients with type 2 diabetes complicated with peripheral neuropathy. International Journal of Research in Medical Sciences, 4, (2), 457-60.

Dönder E, Ünal M, Dabak D, Kuloğlu T, Yusuf Ö, 2012. Benfotiamin ve C vitamininin deneysel diyabetik sıçan böbrek dokusundaki değişiklikler üzerine etkilerinin araştırılması. Fırat Tıp Dergisi, 17, (4), 189-95.

Drews G, Krippeit P, Drews P, Düfer M, 2010. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. Pflugers Arch, 460, (4), 703-18.

Eiselein L, Schwartz H, Rutledge J, 2004. The challenge of type 1 diabetes mellitus. Institute for Laboratory Animal Research Journal, 45, (3), 23-236.

Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Scherntha G, Marktl W, 2001. Concentrations of seven trace elements in dif¬ferent hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. Biol Trace Elem Res, 79, (3), 205-19.

Ekmektzoglou A, Zografos C, 2006. A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism In wound healing. World Journal of Gastroenterology, 12, (17), 2721-9.

Ellis D, Salt D, 2003. Plants, selenium and human health. Curr. Opin. Plant Biol, 6, (3), 273-9.

Elmalı E, Altan N, Bukan N, 2004. Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. Drugs, 5, (4):203, 8.

Ergün A, Tuncer Ş, Çolpan L, Yalçın S, Yıldız G, Küçükersan M, Küçükersan S, Şehu A, 2006. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Pozitif Matbaa, 3. Baskı, Ankara.

Esfahani E, Faridbod F, B Larijani, Ganjali M, Norouzi P, 2011. Trace element analysis of hair, nail, serum and urine of diabetes mellitus patients by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders, 10, 1-9.

Ezaki O, 1990. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. J Biol Chem, 265, 1124-8.

Failla M, RA Kiser 1981. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. J Nutr Biochem.

Fan A, Kizer K, 1990. Selenium. Nutritional Toxicologic, and Clinical Aspects. West J. Med, 153, (2), 160-67.

Farid S, 2012. The Assocıatıon Between Serum GlucoseAnd Serum Lead And Selected Trace Elements In Type 2 Dıabetes Mellıtus Patıents In Jeddah. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences, 20, (4), 130-9.

Fauci A, 2008. Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine ed A.S. Fauci McGraw-Hill Medical, New York, 3353.

Faure P, 2003. Protective Effects of Antioxidant Micronutrients (Vitamin E, Zinc and Selenium) in Type 2 Diabetes Mellitus Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 152-8.

Federation ID, 2013. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels. Belgium: International Diabetes Federation.

Fernández J, Real J, Lopez A, Bermejo A, Ricart W, 2005. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. Clin Chem, 51, (7), 1201-5.

Fernández J, Real J, Peñarroja G, ACastro, García A, Bragado F, Hernández I, Ricart W, 2002. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes mellitus. Effects on insulin sensitivity and β-cell function. Diabetes 51, (12), 1000-4.

Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. Oxidative stress relationship with exercise and training. Sports Med, 36, 327-58.

Flores C, 2011. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. Diabetes Res Clin Pract, 91, (3) 333, 41.

Franz M, 2008. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. In: Krause's Food & Nutrition Therapy, A Textbook of Nutritional Care. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 12nd edition, 764-809.

Gajdosík A, Gajdosíková A, M MS, J Navarová, Hozová R, 1999. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. Gen Physiol Biophys, 18, 54-62.

Ganther H, 1999. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanism of cancer prevention: complexities with thioreduxin reductase. Carcinogenesis, 20, (9), 1657-66.

Geyikli İ, Bayır S, 2008. Kromun İnsülin Duyarlılığı ile İlişkisi. Gaziantep Tıp Dergisi, 14, 59-63.

Ghaffari T, Nouri M, Irannejad E, Rashidi M, 2011. Effect of Vitamin E and Selenium Supplement on Paraoxonase-1 Activity, Oxidized Low Density Lipoprotein and Antioxidant Defense in Diabetic Rats. BioImpacts, 1, (2), 121-8.

Ghosh R, Mukherjee B, Chatterjee M, 1994. A novel effects of seleniumon streptozotocin-induced diabetic mice. Diabetes Care, 25, 165-71.

Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K, 2011. Regulation of iron transport and the role of transferrin. Biochim Biophys Acta, 1820, 157-64.

Gnikoloff K, Mtafchiev M, 2004. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1. Diabetologica Croatia. 32-3.

Goldberg E, Eshchenko V, Bovt V, 1990. Diabetogenic activity of chelators in some mammalian species. Endocrinologie, 28, (2), 51-5.

Goldberg ED EV, Bovt VD. , 1991. The diabetogenic and acidotropic effects of chelators. Exp Pathol, 42, (1), 59-64.

Guan X, 2000. High Chromium Yeast Supplementation Improves Glucose Tolerance in Pigs by Decreasing Hepatic Extraction of Insulin. The Journal of Nutrition, 130, (5), 1274-9.

Gutteridge J, 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem, 41, 1819-28.

Güneral F, 1985. Eser elementler. Katkı Dergisi, 6, (3), 249-50.

Halaçoğlu A, Suher M, 2012. Diyabetes Mellitus Regülasyonunun Serum Eser Elementleri ile İlişkisi. Yeni Tıp Dergisi, 29, (1), 47-9.

Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S, 2005. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. Fırat Tıp Dergisi, 10, (3), 117-22.

Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, Nakae M, Naiki M, Fujisawa H, Oiso Y, Hotta N, Nakamura J, 2005. A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses. J Diabetes Complications, 19, (6), 328-34.

Hardy G, Hardy I, 2004. Selenium: the Se-XY nutraceutical. Nutrition, 20, (6), 590-3.

Hartikainen H, 2005. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. J Trace Elem Med Biol, 18, (4), 309-18.

Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A, 2010. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. International Journal of Diabetes Mellitus 2, (1), 61-3.

Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, 2010. Goldstein BJ. Textbook of Diabetes. 4th ed. Singapore. Wiley-Blackwell.

Hussain F, Maan M, Sheikli M, Nawaz H, Jamil A, 2009. Trace elements status in type 2. Bangladesh Journal Of Medıcal Scıence, 8, (3).

İlhan D, Değer Y, Uslu S, 2014. Diyabetik Ratların Böbrek Dokusuna Likopenin Oksidan ve Antioksidan Etkisi. Harran Üniv Vet Fak Dergisi, 3, (1), 18-23.

İrer S, Alper G, 2004. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2, (3), 127-36.

Jafarnejad A, Bathaie S, Nakhjavani M, Hassan M, 2008. Effect of spermine on lipid profile and HDL functionality in the streptozotocin-induced diabetic rat model. Life Sciences, 82, (5-6), 301-7.

Jansen J, Karges W, Rink L, 2009. Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. J Nutr Biochem, 20, 399-417.

Kahyaoğlu A, 2011. Deneysel diabet oluşturulan ratlarda bazı akut faz proteinleri ve iz elementler arasındaki ilişkiler. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek lisans tezi.

Kalak S, Akkuş İ, Çağlayan O, Aksoy N, Can Ü, Zeren E, Ay M, 1996. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında eritrosit katalaz aktivitesi. Türkiye Klinikleri, 16, 212-15.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik A, 2010. Biyokimya, 4. Baskı, Ankara Nobel Yayınevi, s.328-29.

Karvonen M, Viik M, Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, 2000. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 23, 1516, 26.

Kate A, 2007. Metabolism in animals: the relationship between dietary selenium form and physiological response. Herbal Solutions for Animal Health&Nutrition.

Kayalı R, Çakatay U, 2004. Protein oksidasyonunun klinik önemi. Cerrahpaşa J Med, 35, 140-9.

Kazi T, Afridi H, Kazi N, Jamali M, Arain M, Jalbani N, Kandhro G, 2008. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. Biol Trace Elem Res, 122, (1), 1-18.

Kechrid Z, Bouzerna N, Zio M, 2001. Effect of low zinc diet on (65)Zn turnover in non-insulin dependent diabetic mice. Diabetes Metab, 27(5 Pt 1), 580-3.

Kesavulu M, Rao B, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, Apparao C, 2001. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. Diabetes Res Clin Pract, 53, (1), 33-9.

Kim O, Shin M, Moon J, Chung J, 2011. Plasma ceruloplasmin as a biomarker for obesity: a proteomic approach. Clin Biochem 44, (5-6), 351-6.

Kinlaw W, Levine A, Morley J, Silivis S, McClain C, 1983. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. Am J Med, 75, 273-277.

Kızıler A, Aydemir B, Cinemre F, Cinemre H, Gülyaşar T, Tüten A, Öncül M, Açıkgöz A, Akdemir N, Erkorkmaz Ü, Korkmaz G, Uzun H, 2013. Gestasyonel Diabetes Mellitusta bazı biyokimyasal parametreler, eser element düzeyleri ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiler. Int J Basic Clin Med 1, (3), 157-64.

Klevay L, 2010. Bariatric surgery and the assessment of copper and zinc nutriture. Obes Surg 20, (5), 672-3.

Kljai K, Runje R, 2001. Selenium and glycogen levels in diabetic patients. Biol Trace Elem Res, 83, 223-9.

Koca C, Altan N, Dincel A, Kosova F, Şahin D, Arslan M, 2008. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 6, (3), 99-107.

Konukoğlu D, Turhan M, Ercan M, Serin O, 2004. Relationship bet¬ween plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. J Nutr Biochem, 15, (12), 757-60.

Köhrle J, 1999. The trace element selenium and thyroid gland. Biochimie, 81, 527-33.

Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont J, 2005. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocr Rev, 26, (7), 944-84.

Kök D, 2011. Deneysel diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusu oksidan ve antioksidan durumu üzerine likopenin etkisi. Yüksek lisans tezi, Yüzüncü Yıl Üniveritesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı.

Kruse J, Jarres J, Rukgauer M, 2000. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. J. Trace Elem. Med. Biol, 14, 21-7.

Kurçer Z, Karaoğlu D, 2012. Deneysel diyabet modellerinde Alloksan ve Streptozotosin kullanımı. Turk J Endocrinol Metab, 16, 34-40.

Kurly T, Debski B, Martinik K, 2008. The effect of mıcroelements supplementatıon on B-Oxıdatıon actıvıty in healthy and Type 1 Dıabetıc rats. Cent Eur J Public Health 16, (4), 205-8.

Kurtul N, Pençe S, Çil MY, Aksoy H, Erman F, 2007. Tip 2 Diabetes Mellituslularda serum çinko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki. Gaziantep Tıp Dergisi 7-12.

Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, 2002. Report of committee on clasification and diagnostic criteria of Diabetes Mellitus. Diabetes Res Pract Jan, 55, (1), 65-85.

Laclaustra M, Navas A, Acien A, Stranges S, Ordovas J, Guallar E, 2009. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey Environ Health Perspect, 117, 1409-13.

Lau A, Failla M, 1984. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-induced diabetic rat. Journal of Nutrition, 114, 224-33.

Lenzen S, 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia, 51, (2), 216-26.

Leonhardt W, Hanefeld M, Müller G, Hora C, Meissner D, Lattke P, Paetzold A, Jaross W, Schroeder H, 1996. Impact of concentrations of glycated hemoglobin, alpha-tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low-density lipoproteins in patients with type I diabetes, type II diabetes and control subjects. Clin Chim Acta, Oct 29;254(2), 173-86.

Li Z, Karlsson F, Sandler S, 2000. Islet loss and alpha cell expansion in type I diabetes induced by multiple low dose streptozotocin administration in mice. Journal of Endocrinology, 165, 93-9.

Lim T, Sargent T, Kusubov N, 1983. Kinetics of trace element chromium in the human body. Am. J. Pysiol, 244, (4), 445-54.

Lippman S, Klein E, Goodman P, Lucia M, Thompson I, Ford L, 2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Tria. JAMA, 301, 39-51.

Liu I, Chi T, Shiao G, Lin M, Cheng J, 2001. Loss of plasma lowering responce to cold stres in opioid μ-receptor knock-out diabetic mice. Neuroscience Letters, 307, 81-4.

Lushchak V, Gospodaryov D, 2012. Oxidative Stress and Diseases. 1st ed. New York: InTech.

Lynch S, 2011. Case studies: iron. Am J Clin Nutr 94, (2), 673-8.

Masiello P, Karunanayake E, Bergamini E, Hearse D, Mellows G, 1981. 12Cstreptozotocin: its distribution and interaction with nucleic acids and proteins. Biochemical Pharmacology, 30, 1907-13.

McNeill J, Delgatty H, Battell M, 1991. Insulin like effects of sodium selenate in streptozotosin-induced diabetic rats. Diabetes, 40, 1675-8.

Memisogulları R, Taysi S, Bakan E, Capaoglu I, 2003. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 21, (3), 291-96.

Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N, 2001. Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. J. Vet. Med. A, 48, 593-9.

Mertz W, 1993. Chromium in human nutrition. J. Nutr., 123, 626-33.

Meyers D, Strickland D, Maloley P, Seburg J, Wilson J, McManus B, 1997. Possible association

of a reduction in cardiovascular events with blood donation. Heart, 78, (2), 188-93.

Mezzetti A, Cipollane F, Cuccurullo F, 2000. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes:isoprostanes as new markers on an old paradigm. Cardiovascular Res, 47, 475-88.

Milesi M, Lacan D, Brosse H, Desor D, Notin C, 2009. Effect of an oral supplementation with a proprietary melon juice concentrate (Extramel) on stres and fatigue in healty people: a pilot ,double- blind, placebo- controlled clinical trial. Nutrition Journal 8, 40.

Mohanty S, Pınnellı V, Murgod R, Raghavendra D, 2013. Evaluatıon of serum copper, magnesıum and glycated haemoglobın in Type 2 Dıabetes Mellıtus. Asian J Pharm Clin Res, 6, (2), 188-90.

Mooradian A, Morley J, 1987. Micronutrient status in diabetes mellitus. Am J Clin Nutr, 45, (5), 877-95.

Mori A, Lee P, Takemitsu H, Sako T, Arai T, 2009. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensivitive tissues between cats and dogs Vet Res Commun. 33, 211-26.

Mueller A, Klomann S, Wolf N, Schneider S, Schmidt R, Spielmann J, Stangl G, Eder K, Pallauf J, 2008. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver. The Journal of Nutrition, 138, 2328-36.

Mukherjee B, Anbazhagan S, Roy A, Ghosh R, Chatterjee M, 1998. Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. Biomed & Pharmucothrr 52, 89-95.

Navarro M, Alarcon M, Lopez G, DLSH, Perez V, Valero, Lopez C, Martinez C, 1999. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. Sci Total Environ, 228, 79-85.

Newhook L, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Crummel C, Bridger T, Parfrey P, Paterson A, 2004. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland. Canada. Diabetes Care, 27, 885-8.

Nicoloff G, Mutaftchiev K, Strashimirov D, Petrova C, 2004. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1 Diabetol Croat. 33, 2, 47-51.

Nourmohammadi I, Kocheki I, Shalmani I, Shaabani M, Gohari L, Nazari H, 2005. Zinc, copper, chromium, manganez and magnesium levels in serum and hair of insulin. Dependent Diabetics.

Nutrition NAPSi, 1983. 2nd Revised Edition, 3-4.

O'Brien T, 2002. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol, 197, (1-2), 213-9.

Oldfield J, 2002. A brief history of selenium research: From alkali disease to prostate cancer (from poison to prevention). American Society of Animal Science.

Onat A, 2009. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet: patogeneze önemli Katkı. TEKHARF, Figür Grafik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti, 2. BASKI, 140-6.

Öntürk H, Özbek H, 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Dergisi, 17, (4), 231-6.

Özçelik D, Tunçdemir M, Özturk M, Uzun H, 2011. Evaluation of trace elements and oxidative stress levels in the liver and kidney of streptozotocin-induced experimental diabetic rat model Gen. Physiol. Biophys, 30, 356-63.

Özenç S, Saldir M, Sarı E, Çetinkaya S, Yeşilkaya Ş, Babacan O, Fidancı K, Sayal A, Balamtekin N, Yesilkaya E, 2015. Selenium, zinc, and copper levels and their relation with HbA1c status in children with type 1 diabetes mellitus. Int J Diabetes Dev Ctries.

Padmavathi I, Rao K, VenuL L, Ganeshan M, Kumar K, Rao C, Harishankar N, Ismail A, Raghunath M, 2010. Chronic maternal dietary chromium restriction modulates visceral adiposity: probable underlying mechanisms Diabetes 59, (1), 98-104.

Papp L, Lu J, Holmgren A, Khanna K, 2007. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxidants & Redox Signaling, 9, (7), 775-806.

Parildar H, Serter R, Yesilada E, 2011. Diabetes mellitus and phytotherapy in Turkey. J Pak Med Assoc 61, (11), 1116-20.

Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen S, IIonen J, Akerblom H, Vaarala O, 2000. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. Diabetes, 49, 1657-65.

Patrick L, 2004. Selenium biochemistry and cancer: A Review of the Literature. Altern Med Rev, 9, (3), 239-58.

Payne R, 2004. The effects of inorganic and organic selenium sources on grovvth performance, Carcass Traits, Tissue Mineral Concentrations, and Enzyme Activity in Poultry, Dissertation Thesis. Doctor of Philosophy (Ph.D.), Louisiana State University Electronic Thesis and Dissertation.

Pedrero Z, Madrid Y, 2009. Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: A Review. Anal Chim Acta, 634, (2), 135-52.

Peschke E, Ebelt H, Brömme H, Peschke D, 2000. Classical and new diabetogens comparisaon of their effects on isolated rat pancreatic islets in vitro. Cell Mol Life Sci, 57, 158-64.

Pickup J, Williams G, 2002. Textbook of Diabetes 2nd ed. BlackwellScience, Inc, Volume 1.

Rajpathak S, Rimm E, Morris J, Hu F, 2005. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. J Am Coll Nutr, 24, 250-6.

Rand J, Fleeman L, Farrow H, Appleton D, Lederer R, 2004. Canine and Feline Diabetes Mellitus Nature or Nuture. J. Nutr., 134, 2072-80.

Rand J, Marshall R, 2005. Diabetes Mellitus in Cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 35, (1), 211-24.

Rayman M, 2000. The importance of selenium to human health. Lancet, 356, 233-41.

Robertson R, Harmon J, Tran P, Poitout V, 2004. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes, 53, (1), 119-24.

Rolo P, Palmeira M, 2006. Diabetes and mitochondrial function role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicology and applied pharmacology, 212, 167-78.

Rungby J, 2010. Zinc, zinc transporters and diabetes. Diabetologia, 53, 1549-51.

Sadi G, Sadi Ö, 2011. Diyabetik sıçan karaciğer dokularında oksidatif hasar parametrelerinin ve antioksidan enzimlerin değişimleri. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi 4, (3), 14-9.

Salmonowicz B, Krzystek M, Korpacka M, Noczyńska A, 2014. Trace elements, magnesium, and the efficacy of antioxidant systems in children with Type 1 Diabetes Mellitus and in their

siblings. Adv Clin Exp Med, 23, (2), 259-68.

Santamaria A, Sulsky S, 2010. Risk assessment of an essential element: manganese. J Toxicol Environ Health A, 73, (2), 128-55.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J, 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol, 28, 169-80.

Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Baştar İ, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H, 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 25, 1551-6.

Sayılan G, 2008. Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş sıçanlarda l-karnitinin protein oksidasyonu üzerine etkisi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lians Tezi.

Sayılır M, 2012. Diyabetik hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişki. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı.

Schade D, 1988. Surgery and diabetes. Med. Clin. North Am., 72, 1531-43.

Schomburg L, Schweizer U, Köhrle J, 2004. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. Mol. Life Sci, 61, (16), 1988-95.

Sezer K, Keskin M, 2014. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Dergisi, 28, (1), 49-56.

Sharma S, Shrivastav B, Shrivastav A, 2013. Free radical, antioxidants and oxidative stress. International Journal of Advanced Research, 1, (9), 252-8.

Sheehan M, 2003. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus. Clin Med Res 1, 189-200.

Sheng X, Huang K, Xu H, 2004. New experimental observation on the relationship of selenium and diabetes mellitus. Biological Trace Element Research, 99, 1, 241-53.

Sheng X, Huang K, Xu H, 2005. Influence of alloxan-induced diabetes and selenite treatment on blood glucose and glutathione levels in mice Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 18, 3, 261-7.

Siddiqui K, Bawazeer N, Joy S, 2014. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes. The ScientificWorld Journal, 1-9.

Sindhu R, Koo J, Roberts C, Vaziri N, 2004. Dyregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: Response to Insulin and Antioxidant Therapies. Clinical and experimental Hypertension, 26, 1, 43-53.

Sitasawad S, Deshpande M, Katdare M, Tirth S, Parab P, 2001. Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). Diabetes Res Clin Pract 52, (2), 77-84.

Soliman G, 2008. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. Singapore Med J., 49, (2), 129-36.

Song Y, Wang J, Li X, Cai L, 2005. Zinc and the diabetic heart. Biometals, 18, (4), 325-32.

Sözmen E, Sözmen B, Delen Y, Onat T, 2001. Catalase/Superoxide Dismutase (SOD) and

Catalase/Paraoxonase (PON) Ratios May Implicate Poor Glycemic Control. Archives of Medical Research, 32, 283-7.

Sreejayan N, Dong F, Kandadi M, Yang X, Ren J, 2008. Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice. Obesity (Silver Spring), 16, (6), 1331-7.

Sreekanth R, Ark. V, 2008. Molecular basis of chromium insulin interaction. Biochem Biophys Res Commun, 369, (2), 725-9.

Stephenson E, Haug R, Murphy T, 1995. Management of the diabetic oral and maxillofacial surgery patient. J Oral Maxillofac Surg, 53, 175-82.

Steppan C, Bailey S, Bhat S, Brown E, Banerjee R, Wright C, Patel H, Ahima R, Lazer M, 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 409, 307-12.

Stranges S, Marshall J, Natarajan R, 2007. Effect of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med., 147, (4), 217-23.

Styskal J, Remmen H, Richardson A, Salmon A, 2012. Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? . Free Radical Biology & Medicine, 52, 46-58.

Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloksa and streptozocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. , 50, 536-46.

Şimşek A, İçen H, 2008. Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus. Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg. , 1, (1), 23-8.

Tabakoğlu E, Durgut R, 2013. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. AVKAE Derg, 3, (1), 69-75.

Tabar M, 2012. Determination of serum selenium in patients whit type II diabetes mellitus. Middle-East Journal of Scientific Research, 12, (4), 433-5.

Tamer L, İşbir T, 2000. The level of copper and zinc of sera, tissue and urine in the streptozotocin-induced diabetic rats. MÜ Tıp Fak. Dergisi 2, 119-22.

Tapiero H, Townsend D, Tew K, 2003. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. Biomed Pharmacother, 57, (3-4), 134-44.

Tekkes Y, 2006. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Tiftik A, 1996. Klinik Biyokimya. Mimoza Yayınları, 128.

Tinggi U, 2003. Essentiality and Toxicity of Selenium and its Status in Australia: A Review. Toxicol Lett 137, 103-10.

Toker M, Özkan M, Topalkaya A, Ulusoy U, 2001. Diyabetik retinopati ve serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki. C.Ü. Tıp Fak Derg. , 23, (3), 155-9.

Tonde D, Mahajan B, Muddeshwar M, Lambe S, 2015. Comparative study of serum magnesium and copper levels in type 2 diabetes mellitus patients and non diabetic healthy subjects. International Journal of Recent Trends in Science and Technology 15, (1), 59-61.

Tuzcu M, Sahin N, Orhan C, Agca C, Akdemir F, Tuzcu Z, Komorowski J, Sahin K, 2011. Impact of chromium histidinate on high fat diet induced obesity in rats. Nutr Metab (Lond), 8, 28.

Ugwuja E, Akubugwo E, Ejikemr B, 2010. Plasma Copper and Zinc in Pregnancy Complicated with Diabetes Mellitus. Pakistan Journal of Nutrition 9, (9), 861-4.

Uysal Z, 1999. Demir metabolizmasında, demir eksikliğinde ve demir fazlalığında yenilikler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 53, (3), 157-64.

Valko M, 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stres-induced cancer; Chemico-Biological Interactions. 160, 1-40.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol, 39, 44-84.

Vanizör B, Örem A, Karahan S, Kiran E, Erem C, Aliyazıcıoğlu R, Uydu H, 2001. Decreased nitirc oxide end-products its relationship with high density lipoprotein and oxidative stress in people with type II diabetes without complications. Diabetes Res. Clin.Prac, 54, 33-9.

Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z, 2009. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Metabolism 58, 1477-82.

Vincent A, Russell J, Low P, Feldman E, 2004. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews, 25, (4), 612-28.

Walter R, Uriu J, Haare J, Olin K, Oster M, Anawalt D, Critchfield J, Keen C, 1991. Copper zinc, magnesium status and complications of DM. Diabetes Care, 14, (11), 1050-6.

Weaver K, Rozanski E, Mahony O, Chan D, Freeman L, 2006. Use of Glargine and Lente İnsulins in Cats with Diabetes Mellitus. J Vet Intern Med, 20, (2), 234-8.

Weisstaub G, Hertrampf E, Romaña DLd, Salazar G, Bugueño C, Castillo C, Duran C, 2007. Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children. Biol Trace Elem Res, 118, (2), 167-74.

West I, 2000. Radicals and oxidative stres in diabetes. Diabet Med., 17, 171-180.

Wiernsperger N, Rapin J, 2010. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. Diabetol Metab Syndr 2, 70.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, 2004. Global prevalence of diabetes:Estimates fort he year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 27 (5), 1047-53.

Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H, 1981. Streptozotocin and alloxan induced DNA strand breaks and poly(ADP_RİBOSE) synthetase in pancreatic islets. Nature, 294, 284-6.

Yegin S, Mert N, 2013. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda Hba1c, Mda, Gsh-Px Ve Sod miktarlarının tayini. YYÜ Vet Fak Derg., 24, (2), 51-4.

Zachara B, Mikolajczak J, Trafikowska U, 1993. Effect of various dietary selenium intakes on tissue se levels and glutathione peroxidase activities in lambs. J. Vet. Med. A. , 40, 310-8.

Zerbe C, 2001. What is so special about feline Diabetes Mellitus? . Journal of Feline Medicine and Surgery, 3, 99-103.

Zhao H, Mold M, Stenhouse E, Bird S, Wright D, Demaine A, Millward B, 2001. Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. Diabet Med, 18, (9), 709-17.

Zheng W, Fu S, Dydak U, Cowan D, 2011. Biomarkers of manganese intoxication. Neurotoxicology, 32, (1), 1-8.

7. EKLER

EK A: Etik Kurul
Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 2014/1	Toplantı Tarihi: 12.11.2014

Karar Sayısı 2014/5. S.Ü. Veterinerlik Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Seyfullah Haliloğlu'nun, "Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Selenyum Uygulamasının Serum ve Doku Mineral Madde Düzeyleri İle Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri" 27.10.2014 tarihli Doktora Tez Proje başvurusu görüşüldü.

Karar: Araştırmanın oy çokluğu ile uygun olduğuna karar verildi.

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN
Başkan (Katıldı)

Prof. Dr. Zekeriya TOSUN
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Yasemin ÖZNURLU
Başkan v. (Katıldı)

Prof. Dr. Ercan DURMUŞ
Üye (Katıldı)

Prof. Dr. Banu BOZKURT
Üye (Katılmadı)

Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Kamil ÜNEY
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Güler YAVAŞ
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Zafer SAYIN
Üye (Katıldı)

Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK
Üye (Katıldı)

Burhan YILMAZ
Üye (Katıldı)

Murat SABAN
Üye (Katıldı)

ABLİ GİBİDİR
Selahattin ŞEN
S.Ü. Rektörlüğü
Personel Dairesi Başkanlığı
Şube Müdürü

8. ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında Konya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya'da tamamladı. 1988 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'na bağlı olarak Ağrı İlçe Tarım Müdürlüğünde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. Halen Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Konya Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü Mikrobiyoloji Biriminde Veteriner Hekim olarak görev yapmaktadır.