TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİABET OLUŞTURULAN RATLARDA KOENZİM Q10'UN BAZI KAN PARAMETRELERİNE ETKİLERİ

Özge CANDAN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tevhide SEL

2007 – ANKARA

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
Kabul ve onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus nedir?	1
1.1.1.İnsulin	2
1.2. Diabetes Mellitus Çeşitleri	6
1.2.1. Who Sınıflaması	7
1.2.2. Sekonder Diabet Nedenleri	8
1.2.3. Diabette Tanı Kriterleri	10
1.2.4. Glukoz Tolrans Testi	10
1.2.5. Glikolize Hemoglobin (HbA_{1C})	11
1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus	12
1.3.1. Tip 1 Diabette Oto Antikor Tipleri	12
1.3.2. Tip 1 Diabette İnsulin Yokluğunun Sonuçları	14
1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus	15
1.5. Komplikasyonlar	17
1.5.1. Tedavi	18
1.5.2. İnsulin Tedavisi	19
1.5.3. Oral Antihiperglisemik İlaçlar	20
1.6. Veteriner Hekimlikte Diabetes Mellitus	20
1.6.1. Veteriner Hekimlikte Tip 1 Diabet	20
1.6.2. Veteriner Hekimlikte Tip 2 Diabet	21
1.7. Serbest Radikaller	22
1.7.1. Serbest Radikal Kaynakları	23

1.8. Antioksidan Savunma Sistemleri 25
1.8.1. Koenzim Q10 27
1.8.1.1. Koenzim Q10'un Tarihçesi 28
1.8.1.2. Koenzim Q10 Yapısı 29
1.8.1.3. Koenzim Q10'un Antioksidan Fonksiyonu 31
1.9. Antioksidanların Diabete Etkileri 34
1.10. Serum Lipidleri 37
2. GEREÇ VE YÖNTEM 41
2.1. Gereç 41
2.1.1. Materyal 41
2.1.2. Kullanılan Cihazlar 43
2.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler 43
2.2. Yöntem 44
2.2.1. Plazma Malondialdehit Metodu 44
2.2.2. Toplam Kolestrol Düzeyinin Ölçülmesi 45
2.2.3. Trigliserid Düzeyinin Ölçülmesi 46
2.2.4. HDL-C Düzeyinin Ölçümü 46
2.2.5. LDL-C ve VLDL-C Düzeyinin Ölçümü (Friedewald Formülü) 46
2.2.6. Kreatinin Düzeyinin Ölçülmesi 47
2.2.7. Üre Düzeyinin Ölçülmesi 47
2.2.8. İnsülin Düzeyinin Ölçülmesi 47
2.2.9. Kullanılan İstatistik Yöntemler 47
3. BULGULAR 48
4.TARTIŞMA 53
5.SONUÇ VE ÖNERİLER 60
ÖZET 61
SUMMARY 63
KAYNAKLAR 65
ÖZGEÇMİŞ 76
EK- Etik Kurul Kararı 77

ÖNSÖZ

Diabetes mellitus insan populasyonunun %5'inden fazlasını etkileyen ana sağlık problemlerinden biri olup, çok yaygın bir metabolik hastalıktır. İnsulin tedavisi veya oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi edilmekle birlikte, diabetin neden olduğu retinopati, nefropati, nöropati, ateroskleroz ve kalp hastalıkları gibi yaşam kalitesini ve süresini azaltan komplikasyonlar önlenememektedir.

Diabette görülen hiperglisemi, hiperketonemi ile oksidatif streste artışa neden olmakta ve reaktif oksijen türevleri artmaktadır. Reaktif oksijen türevleri normal metabolik süreçler boyunca vücutta sürekli olarak sentezlenir. Diabette protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu sonucu reaktif oksijen türevleri oluşumu artar. Diabetin kronik komplikasyonlarının etyopatogenezinde artmış oksidan stresin önemli rolü vardır. Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri membranlardaki lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu sonucu membranlarda yapısal ve fonksiyonel hücre hasarı oluşur. Malondialdehit (MDA) ölçümü, lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik koşullarda serbest radikallerin yaptığı olumsuz etkiler antioksidan savunma tarafından azaltılır. Koenzim Q'nun membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan özelliği vardır. KoQ membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöpcülüğü yapmaktır. Hücre membranlarındaki KoQ'nun büyük bir kısmı ubikinol ($KoQH_2$) şeklindedir ve KoQ'nun redükte formu olan ubikinol ($KoQH_2$) çok etkili bir antioksidan olabilir.

Diabette gözlenen fizyopatolojik değişikliklerin ortaya konması amacıyla pankreasa toksik etkili alloksan ve streptozotosin kullanılarak deney hayvanlarında oluşturulan diabet modelleri son yıllarda üzerinde çok çalışılan yöntemlerdir. Streptozotosin pankreas beta hücrelerinde yıkıma neden olarak diabet oluşturmaktadır.

Diabette oluşan oksidatif strese karşı koenzim Q10'un antioksidan etkisinin izlenmesi amaçlanan bu çalışmada serum lipid profili ve plazma MDA düzeyleri ölçülmüştür. Kan şeker düzeyindeki değişimlerle diyabet tanısı ortaya konularak, serum insulin miktarlarına da bakılmıştır.

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında Yüksek Lisans eğitimi yapma olanağı sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hilal KARAGÜL'e desteklerinden dolayı teşekkür eder, saygılar sunarım. Yüksek lisans eğitimime gösterdikleri katkılardan ve yardımlarından dolayı özellikle danışmanım Sayın Prof. Dr. Tevhide SEL'e ve diğer Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına özellikle Sayın Dr. Mert PEKCAN'a teşekkür ederim. Ayrıca Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez laboratuarı çalışma arkadaşlarıma, Sayın şefim Uzm. Biyolog Işıl SEVİM'e ve her zaman yanımda olan ve benden desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama ve abime teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT	Katalaz
DM	Diabetes Mellitus
Ec-SOD	Ekstraselüler Süperoksit Dismutaz
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon Redüktaz
GS	Glikojen Sentaz
GSH	Redükte Glutatyon
GSSH	Okside Glutatyon
GSK3	Glikojen Sentez Kinaz-3
GST	Glutatyon-S-Transferaz
G-6-PD	Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
IRS-1	İnsülin Reseptör Substratı-1
MDA	Malondialdehit
MHC	Major Histokompabiliti Kompleksi
MO	Monooksijenaz Enzim Sistemleri
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADPH+H$^+$	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrojen Fosfat
NO	Nitrik Oksit
OGGT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PIP3	Fosfotidil İnozitol 4,5 bifosfat
PKB	Protein Kinaz B
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil.1. Langerhans adacıkları, Alfa ve Beta hücreleri.	2
Şekil.2. İnsülinin sinyal iletim yolağı.	5
Şekil.3. 50gr.'lık glukozun oral yolla alınmasında sonra normal ve diabetik eğriler.	11
Şekil.4. İnsülitis.	14
Şekil.5. Diabetin yaş gruplarına göre dağılımı.	16
Şekil.6. Ubiquinon	29
Şekil.7. Ubiquinon biyosentezi.	30
Şekil.8. İnsülin bulunuşu.	34
Şekil 9. Deneme boyunca rat gruplarının açlık kan şeker düzeyleri.	49
Şekil 10. Deneme boyunca rat gruplarında canlı ağırlık değişimleri.	50
Şekil 11. Rat gruplarının serum üre düzeyleri.	51
Şekil 12. Rat gruplarının serum HDL-C düzeyleri ortalamaları.	52

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge.1.1. WHO kriterlerine göre OGTT yorumu.	10
Çizelge.1.2. Sık karşılaşılan serbest radikaller.	24
Çizelge.1.3. KoQ'nun fonksiyonları.	31
Çizelge.1.4. Omurgalılarda KoQ çeşitleri.	33
Çizelge 2.1. Rat yeminin bileşimi.	41
Çizelge 3.1. Deneme boyunca rat gruplarının açlık kan şeker düzeyleri	48
Çizelge 3.2. Deneme boyunca rat gruplarının canlı ağırlık düzeyleri	52
Çizelge 3.3. Rat gruplarına ait ölçülen biyokimyasal parametrelerin ortalamaları	51
Çizelge 3.4. Rat gruplarına ait serum lipid profili	52

1.GİRİŞ

1.1.DİABETES MELLİTUS NEDİR?

Diabetes mellitus insülin hormonunun sekresyonundaki yetersizlik ve hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı direnç hali ile karakterize edilen genetik kökenli metabolik bir hastalıktır. (Harris, 1998)

Hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik kronik bir metabolizma hastalığıdır (Harris, Flegal, Cowie, 1998).

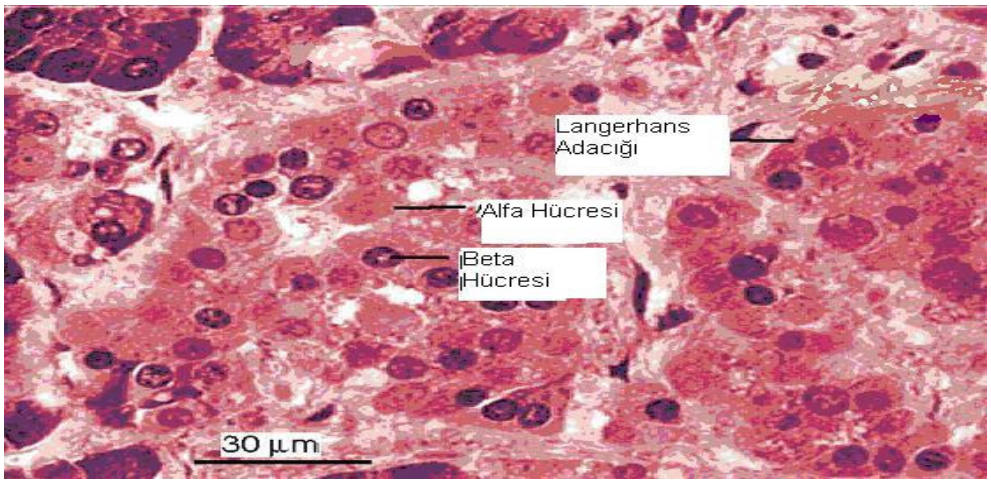
Glukoz hücreler için önemli bir metabolik yakıttır. Vücuda alınan besinlerin birçoğu glukoza parçalanır, kan akışına katılır ve hücre içine alınır. Böylece hücrelerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli enerjiyi sağlar. Glukoz hücre içine girdiğinde insülin hormonunun oluşması gerekir. Pankreas tarafından otomatik olarak insülin hormonu salgılanır ve glukozun hücrelerin içine girmesi sağlanır (White ve Kahn,1994).

Fakat diabetlilierde pankreas çok az veya hiç insülin üretmez. Böylece kanda glukoz konsantrasyonu artar ve üreyle vücut dışına atılır. Bu da kandaki yüksek seviyelerine rağmen hücrelerin en önemli yakıtı olan glukozu kullanmamasına ve önemli komplikasyonlara neden olur (National Institue of Diabetes, 2006).

Diabetes mellitus akut metabolik komplikasyonlarının yanısıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek, yaygın bir hastalıktır.

1.1.1. İNSÜLİN

İnsülin pankreas tarafından salgılanan bir hormondur. Pankreas, içinde adacıklar halinde iç salgı yapan doku taşır. Hormon yapan ve salan bu doku adacıklarına "langerhans adacıkları" denir. Langerhans adacıklarında üç tip hücre bulunur. Bunlardan alfa (**α**) hücreleri glukagon hormonu, beta (**β**) hücreleri insülin hormonu ve gama (**γ**) hücreleri somatostatin hormonu sentezlerler ve salarlar. Somatostatin ve glukogon insulin ile antagonistik etki gösterir (Vinik ve ark.,1996).



Şekil.1. Langerhans adacıkları, Alfa ve Beta hücreleri (Vinik ve ark.,1996)

İnsülin önce pankreasta inaktif tek zincirli preproinsülin şeklinde sentezlenir. Preproinsülinin amino ucunda bir "sinyal dizisi" bulunur. Bu dizi preproinsülinin salgı veziküllerine geçişini yönlendirir. Sinyal dizisinin proteolitik olarak uzaklaştırılması ve üç disülfit bağının oluşumuyla proinsülin meydana gelir ve proinsülin pankreatik hücrelerdeki salgı granüllerinde depolanır.

Artmış kan glukozu insülin salgılanmasını tetiklediği zaman proinsülin özgün proteazlarla aktif insüline dönüştürülür. Proteazlar olgun insülin molekülünü oluşturmak üzere iki peptit bağını parçalar. Ve C peptid dizisi ayrılır. C peptid insülin miktarının belirlenmesinde çok önemli bir belirteçtir. Ne kadar C peptid varsa o kadar insülin salgılanmış demektir (Rosen,1987).

İnsülinin kan dolaşımındaki yarı ömrü 10-15 dakika kadardır. İnsülin hücrelere glukoz girişinde anahtar rol oynar. Kandaki glukozun fazlasının kasta ve karaciğerde glikojene, adipoz dokuda triaçilgliserollere dönüşümünü indükler. İnsülin bağlayan hücrelerde insülin reseptörleri vardır İnsülin reseptörü birbirine disülfit bağı ile bağlı iki α ve iki β alt biriminden oluşur. α alt birimi tamamen hücre dışı yerleşimlidir ve spesifik olarak insülinin bağlanmasından sorumludur (White ve Kahn,1994).

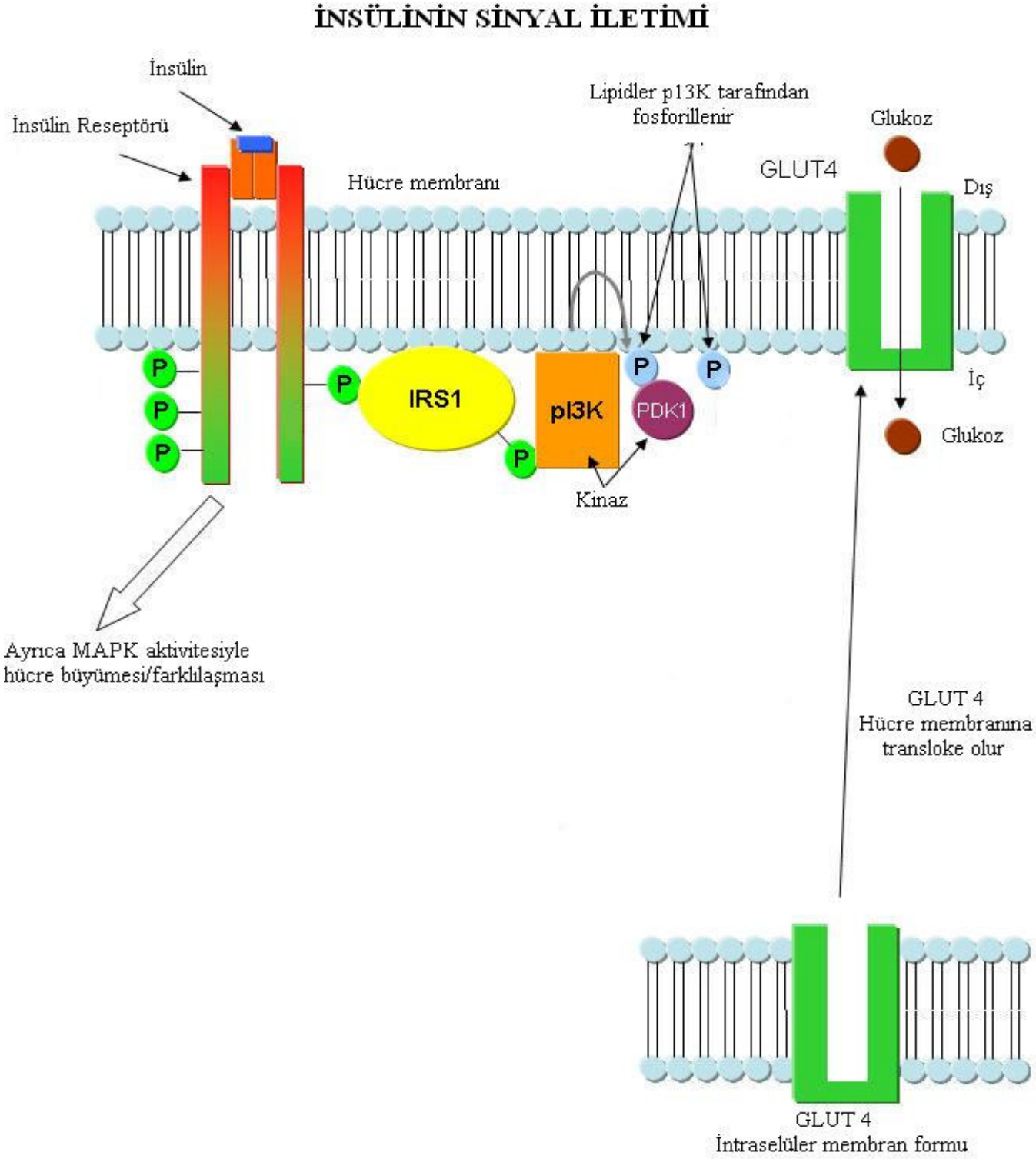
β alt birimlerinin üç bölgesi vardır: α alt birimlerine bağlı küçük bir hücre dışı kısım, yaklaşık 20 amino asitlik bir transmembran kısmı ve tirozin kinaz aktivitesine sahip büyük bir hücre içi kısım. İnsülin hücre içindeki etkisini reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi ile hem kendisini hem de başka proteinleri tirozinler üzerinden fosforillemesi yoluyla gösterir. İnsülinin sinyal iletimi insulinin α alt birimlerine bağlanmasının β alt birimlerinin tirozin kinaz aktivitesini harekete geçirmesiyle başlar ve her bir αβ monomeri dimerdeki eşine ait β alt biriminin karboksil ucuna komşu kritik tirozin kalıntılarını fosforiller. Bu otofosforilasyon aktif bölgeyi açığa çıkartarak enzimin diğer hedef proteinlerinin Tirozin kalıntılarını fosforillemesine izin verir (Fantl, Jhonson ve Wiliams, 1993).

Bu hedef proteinlerden bir tanesi insülin reseptör substrat-1'dir (IRS-1).
IRS-1 tirozin kalıntılarından bir kez fosforillendiğinde insülin reseptöründen bir dizi ara protein aracılığıyla sitozol ve çekirdekteki son hedeflere mesaj taşıyan protein kompleksinin çekirdek noktası haline gelir. Bu proteinin yaklaşık 21 potansiyel fosforilasyon bölgesi vardır ve bunlardan en az sekiz tanesi insüline yanıt olarak fosforillenir (Mc Cance ve ark., 1997)

Önce IRS-1'in bir fosfo-tirozin kalıntısı Grb2 adaptör proteninin SH2 bölgesi tarafından bağlanır (SH2: Src homoloji 2, SH2 bölgesinin dizileri Src olarak adlandırılan bir diğer protein tirozin kinazda bulunan bir bölgenin dizisine benzer. Bu diziyi içeren sinyal proteinlerinin tümü fosfo-tirozin kalıntılarına bağlanan SH2 bölgeleri içerir). Grb2 büyüyen komplekse başka bir protein olan Sos'u ekler. Sos,

G proteinleri ailesinden Ras üzerinde bağlı bulunan GDP'nin GTP ile yer değiştirmesini sağlar. GTP bağlanınca Ras, bir protein kinaz olan Raf-1'i aktifleştirir. Raf-1, MEK'i iki serin kalıntısından fosforilleyerek aktifleştirir. MEK de MAPK'yi bir treonin ve tirozin kalıntısından fosforilleyerek aktifleştirir. MAPK çekirdeğe ilerler ve Elk 1 gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini fosforilleyerek aktifleştirir. Fosforillenmiş transkripsiyon faktörleri hücre bölünmesi için gerekli olan bir dizi genin transkripsiyon ve translasyonunu stimüle eder (Seger ve Krebs, 1995).

Aktifleşmiş bir insülin reseptörü bir çok IRS-1 molekülünü aktifleştirerek insulin sinyalini amplifiye etmesine izin verir ve bir çok reseptörden gelen her biri IRS-1'i fosforilleyebilecek sinyallerin birleşmesini sağlar. İnsülin reseptörü tarafından fosforillenen IRS-1'in SH bölgesi PI-3 kinaz ile ilişki kurar ve aktifleşir. PI-3 kinaz zar lipidi olan fosfotidil inozitol 4,5 bis fosfat'ı (PIP3), fosfotidil inozitol 3,4,5 trifosfat'a (PIP3) dönüştürür. PIP3'e bağlı olan protein kinaz B (PKB), PDK-1 ile fosforillenir. Aktifleşen PKB, glikojen sentaz- kinaz 3 (GSK3) proteininde bulunan serin ve treonin kalıntılarını fosforiller ve bu formu inaktiftir. GSK3 inaktifken glikojen sentazı (GS) fosforilleyerek inaktif hale dönüştüremez ve glikojen sentaz aktif durumda kalır. Glukozdan glikojen sentezi hızlanır. Hücre içine glukoz girişi hızlanır. PKB ayrıca glukoz taşıyıcısı GluT4'ün internal zar veziküllerinden plazma zarına taşıyarak glukoz alınımını arttırır. GluT4 kas ve adipoz dokuda görev alır. Diğer glukoz taşıyıcıları GluT1 eritrositlerin glukoz tayışıcısı, GluT2 hepatositlederdeki glukoz tşıyıcısıdır.GluT4'ü diğerlerinden ayıran özellik insulin stimülasyonuyla harekete geçmesidir (Shepherd, Wither ve Siddle, 1998).



Şekil.2. İnsulinin sinyal iletim yolağı. (Report of the Expert Committee, 1997)

1.2. DİABETES MELLİTUS ÇEŞİTLERİ

Diabetin tarihçesi çok eskilere uzanır. Milattan 1500 önce Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığa Diabetes ismini vermiştir.

1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud-Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889'da V.Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak fleker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi, insülin ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir.

2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etiyoloji ve tedavisinde devamlı değişmeler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Genelde Tip I, Tip II diabet olarak ortaya çıkmıştır. Hastalık çeşitli modifikasyonlar gösterir. Bu iki tipin birbirine karıştığı vakalar nadir değildir.
Ayrıca son yıllarda uzak doğuda sık rastlanan, tropikal diabet denen, genellikle pankreas kalsifikasyonları ve gıda toksisitesine bağlı bir diabet şekli tarif edilmektedir (Stewart MW, Humpriss DB, 1995).

1.2.1.Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması

Diabetes Mellitus (DM)

1. Tip I insüline bağımlı olan diabet (IDDM)
Pankreasta β hücre yıkımı sonucu oluşan insülin yokluğuyla oluşur.

2. Tip II insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM)
a. şişman olmayan
b. şişman
genellikle yaşlılık çağında oluşabilen insülin direnci sonucu oluşur.

3.MODY tip Diabet (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Ayrı herediter bir özelliği olan gençlerde ortaya çıkan Tip 2 diabettin bir alt tipi olarak sınıflandırılabilinen diabettir. Ancak MODY'de bulunan bazı özel mutasyonlar onu diğer tip diabetlerden ayırmıştır. Bu tip diabet 25 yaşın başlarında belirti verir ve β hücrelerinde fonksiyon bozukluğu gözlenir. Ayrıca hastalarda insulin direnci söz konusudur ve ileride β hücre yokluğuyla sonuçlanır. Son çalışmalarda MODY tip diabetin oluşumunda 10-12 farklı genin mutasyonunun rol oynadığı tanımlanmış ve 6 gendeki mutasyonun MODY ile ilgili olduğu kanıtlanmıştır (Wahl ve ark., 1998).

Bunlar:

MODY1 : Transkripsiyon faktörü olan Hepatik Nükleer Faktör- 4α (HNF-4α)

MODY2: Pankreatik glukokinaz

MODY3: Transkripsiyon faktörü HNF-1α. Bu gene ayrıca Hepatosit transkripsiyon faktörü-1 (TCF-1) de denir.

MODY4: Transkripsiyon faktörü Insulin Promoter faktör-1 (IPF-1). Bu gen genelde PDX-1 olarak bilinir.

MODY5: Transkripsiyon faktörü HNF-1β. Bu genin diğer bir ismi daha vardır, Hepatsit trandkripsiyon faktörü-2 (TCF-2).

MODY 6 : βHLH transkripsiyon faktörü Nöro-D1.

4. Malnutrisyon diabeti

Malnutrisyon (J.tipi) veya Uzak Doğu diabeti beslenme ile ilgili ve pankreasda kalsifikasyon ve organik bozukluklarla seyreden ve çok yaygın bir diabet tipi olarak kabul edilmektedir. (Hoet, Tripathy, Rao, Yajnik, 1996).

5. Gebelik diabeti (Gestasyonel diabet)

Gebelikte meydana gelebilen glukoz intoleransı sonucu oluşur.

6. Diğer tip diabetler, Sekonder diabet

Pankreatit, Cushing sendromu veya akromegali seyrinde ortaya çıkan veya atrojenik nedenlere bağlı, genetik bazı sendromlarla veya insülin reseptör anomalileri ile ortaya çıkan diabet (King H, Rewers M., 1983).

1.2.2. SEKONDER DİABET NEDENLERİ

Endokrin hastalıklar

Akromegali
Cushing Sendromu
Glukagonoma
Feokromositoma
Hipertiroidi
Karsinoid Sendrom
Primer hiperaldesteronizm
Hiperprolaktinemi
Otoimmun poliglandüler sendrom
POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati, deri değişiklikleri)

Büyüme hormonu yetersizliği
Hiperprtiroidi
Somatostatinoma
Pankreatik kolera sendromu
Multipl endokrin neoplazi sendromları (MEN)

Pankreatik hastalıklar

Pankreatektomi
Pankreatit
Malnütrisyona bağlı diyabet (J tipi diyabet)
Hemokromatozis

İlaçlar, kimyasal ajanlar, toksinler

Diüretik
Antihipertansifler (Tiyazid grubu)
Hormonlar (Beta adrenerjik reseptör bloker)
Psikoaktif ajanlar
Antikonvulzifler
Antineoplastik ajanlar
Antiprotozoer ilaçlar
Katyonlar
Diğer çeflitli ajanlar

Genetik sendromlar

Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları
Kistik fibroz
Glikojen depo hastalığı (Dowse GK, Zimmet PZ., 1992)

1.2.3. DİABETTE TANI KRİTERLERİ

Diabet bazı testlerle tanımlanabilir. Hastada temel semptomlar hiperglisemi ve glukozüridir.

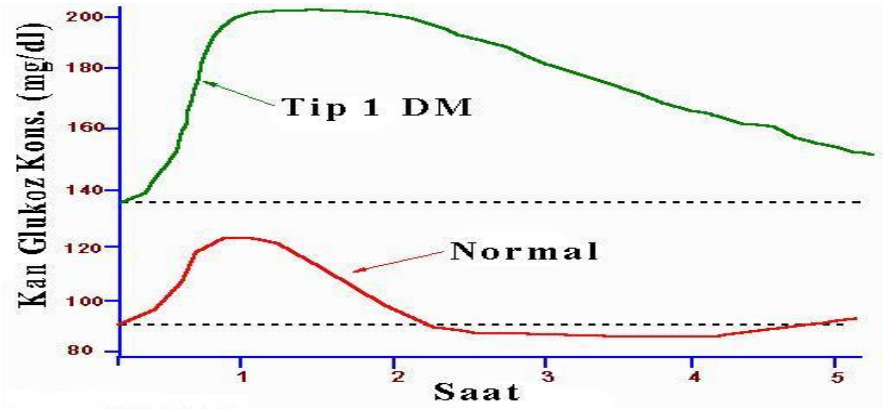
Çizelge.1. WHO kriterlerine göre OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) yorumu

Kan Glukoz Düzeyi mg/dl	**Normal Glukoz Toleransı** (NGT)	**Bozulmuş Glukoz Toleransı** (IGT)	**Diabetik** (DM)
Açlık	< 110	< 140	≥ 140 **
2 saatlik	< 140	140 - 199	≥ 200

** Açlık kan glukoz düzeyi en az bir hafta ara ile iki kez 140 mg/dl veya üzerinde bulunursa diabet tanısı kesinleşir, bu durumda OGTT yapılmalıdır. (Who Experts Report, ,1985)

1.2.4.GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Bir karbonhidratı kullanma yeteneği glukoz tolerans testi ile hesaplanır. Hasta karbonhidrat metabolizmasının maksimum düzeyde uyarılması için yüksek karbonhidratlı diyetle 3 gün beslenir. Daha sonraki gün hasta 50 – 100 gr arası glukoz alır (40gr glukoz / m^2 vücut yüzeyi) ve kan glukoz konsantrasyonu zaman içinde izlenir. Kan glukoz düzeyi 160 – 180 mg / dl' ye ulaşırsa şeker glomerüler filtrattan tamamen absorbe edilemez. Böylece böbrek eşik değeri aşılır ve glukozüri ile sonuçlanır.



Şekil.3. 50 gr'lık glukozun oral yoldan alınmasından sonra normal ve diabetik eğriler (mmol / L . 18 = mg / dl'dir)

- Plazma glukoz seviyesi ≥ 7,0 mmol / L
- İki saatlik oral glukoz tolerans testi ≥ 11,1 mmol /L olması diabetik tanıda eşik değerdir (De Vegt ve ark., 1997).

1.2.5. Glikolize Hemoglobin (Hb A_{1C})

Hemoglobin molekülünün posttranslasyonel modifikasyonları sonucu oluşan birçok minör formları bulunur. Bu minör formlar HbA komponentleri olarak bilinir ve total hemoglobin miktarının yaklaşık % 7'sine denk gelir. Bunların en fazla olanı HbA'nın glikozilasyonu sonucu oluşan HbA_{1C} dir.

HbA_{1C} hemoglobin molekülünün beta zincirinin amino terminal grubuna glikoz molekülünün kimyasal olarak bağlanması sonucu oluşur. HbA_{1C} hemoglobinin hem zincir içi hem de amino terminalindeki valin birimleri aracılığıyla glikozilasyona uğraması sonucu oluşur (Yeğin, Tomris, 1996).

Normalde total hemoglobinin az bir kısmı eritrositlerde glikozilasyona uğramış olarak bulunur. Bu glikozilasyona uğramış hemoglobin yani HbA_{1C} miktarı serum glikoz düzeyine ve eritrositlerin yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Uzun süreli hiperglisemiler, HbA_{1C} düzeyinde atışa neden olur. HbA_{1C} eritrositlerin yarı ömrü boyunca (60-90 gün) birikir. HbA_{1C} düzeyi 60-90 günlük glikoz düzeyini gösterir ve diabet tanısında önemli bir kriterdir (Zilan, Karagül, 2002).

1.3. TİP 1 DİABET

Tip 1 diabetes mellitus tüm diabet vakalarının %5-%10'ununda görülmektedir. Kalıtımsal, ve bağışıklık etmenlerine bağlı olarak meydana gelebilir. Genellikle insanlar bu tip diabete yatkın doğarlar ve hastalık ergenlik çağının erken dönemlerinde ortaya çıkar (25 yaşlarında). Tip 1 diabet pankreatik β hücrelerinin immun sisteminin yok olmasının sonucu olarak insülin salgılanmasının kaybolmasıyla karakterize edilir.

Bu tip diabette insulin yetersizdir veya hiç yoktur, β hücrelerinin sayısı azalmıştır ve diabet belirtileri birdenbire başlar.

Tip 1 diabetde hastaların kanında β hücrelerine karşı otoantikor bulunduğu tespit edilmiştir. Adacık antikorları (ICA: ıslet cell antibodies) direk olarak adacık otoantijenlerine karşı gelişir ve bunlar tip 1 diabet riski olup olmadığının en hassas belirtecidir. Klinik belirtilerin ortaya çıkmasından 2-8 yıl önce kanda antikor bulunur ve erken teşhiste çok önemlidir (Lambert ve Bingley, 2006).

1.3.1.TİP 1 DİABETTE OTOANTİKOR TİPLERİ:

1. Sitoplazmik Adacık Antikorları: Tip 1 diabetlilerde adacık hücrelerinin sitoplazmik proteimlerine karşı %90 oranında bu antikorlardan bulunduğu saptanmıştır (ICCA olarak gösterilir: Islet Cell Cytoplasmic Antibodies). Diabetik olmayanlarda ICCA oranı sadece % 0.5 ile % 4 arasındadır. ICCA bulunması ileride Tip 1 diabetin gelişeceğinin önemli bir belirtecidir. ICCA β hücreleri için spesifik değildir ve adacıklardaki diğer antijenlerin de tanımlanması gerekir. Ancak bu otoimmun atağın özellikle β hücrelindeki yıkıcı etkisi gözlenmiştir. Yani bu antikorlar adacık hücrelerinin yıkımlanmasında temel rol oynarlar. ICCA'ların zamanla fazlalaşması adacık hücrelerinin yıkımlanmasına ve Tip 1 diabet gelişimine neden olacaktır (Zimmet ve ark.,1994).

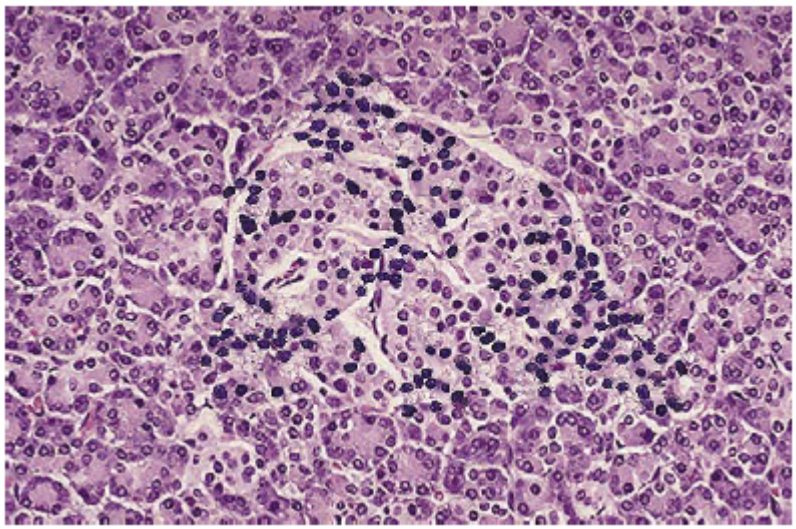
2. Adacık Hücreleri Yüzey Antikorları: Tip 1 diabetlilerin % 80'inde adacık hücrelerinin yüzey antijenlerine karşı bu antikorların bulunduğu saptanmıştır (ICSA olarak gösterilir: Islet Cell-Surface Antigens). ICCA ile benzerlik gösterir. Tip 1 diabetlilerde zamanla bu antikorların da miktarı artar. Bazı tip 2 diabetlilerde de ICSA'nın pozitif olduğu durumlar tespit edilmiştir (Zimmet ve ark., 1994).

3. Adacık Hücrelerinin Spesifik Antijenik Hedefleri: Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) antikorları tip 1 dabetli hastaların % 80'inde tanımlanmıştır. Tıpkı ICCA'lar gibi anti-GAD antikorları da zamanla fazlalaşmaktadır. Yüksek risk altındaki gruplarda bu antikorların bulunuşu tip 1 diabet olacağının önemli bir belirtecidir (Wiilis ve ark.,1996).

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) β hücreleri oto-antijenlerini en iyi şekilde karakterize eder. Antikorların, β hücrelerinde ve cerebellumda enzimin 64 kdaltonluk izoformuna karşı oluştuğu bulunmuştur. Glutamik asit dekarboksilazın adacık hücrelerindeki rolü tam olarak anlaşılmış değildir (Lambert ve Bingley ,2006).

Tip 1 diabet T_hücrelerinin otoimmun düzensizliğinden kaynaklanır. Bunun kanıtı Langerhans adacıklarında infiltre olmuş mononükleer hücrelerin görülmesidir. Bu adacık hücrelerine "insulitis" denir (Lambert ve Bingley ,2006).

Tip 1 diabetin otoantikor oluşumu patolojide iyi tanımlanmıştır. Genel olarak kabul görülen görüş, T hücreleri tarafından yönetilen bir immün yolu izler. Adacık hücreleri, CD8 + sitotoksik T hücreleri ve makrofajlarla immun kompleks halindedir ve komplementer proteinin (antijenlere karşı oluşan, antikorların aktivitesini tamamlayan protein) pozisyonunu değiştirir. Böylece β hücrelerinde MHC sınıfı proteinlerinin oluşması indüklenir (Kamularian, Kumala ve Savalo, 1999).



Şekil.4. İnsulitis. İnsan adacık hücrelerine makrofajlar ve CD8 + lenfositlerin infiltrasyonu. Burada adacık hücrelerinin makrofajlar ve CD8 + lenfositler (sitotoksik T hücreleri) tarafından işgal edildiği görülmektedir (Lambert ve Bingley ,2006).

1.3.2. TİP 1 DİABETTE İNSÜLİN YOKLUĞUNUN SONUÇLARI:

Bu mekanizmalarla β hücreleri hızlı bir şekilde kaybolur ve pankreas insülin salgılama yeteneğini kaybeder. İnsülin salgılanmaması hiperglisemiye sebep olur. Hipergliseminin nedeni hücrelerin glukozu kullanmaması, glukozun kanda kalmasıdır.

Kandaki glukoz miktarı böbrekten geri emilimin eşik değerini aşarsa (litrede 1.8 gr glukoz) böbrekler fazlasını kana aktaramaz ve idrarda glukoz görülür yani glukozüri gelişir.

İnsülin yetersizliği sonucu hücrelere glukoz giremeyince, hücre gerekli enerjisini başka kaynaklardan örneğin yağ asitlerinden sağlamaya çalışır. İnsülin yokluğunda glukagon salgılanması artar ve glukagon yağ asitlerini depolardan çözer ve kana verilmesini sağlar. Aşırı yağ mobilizasyonu sonucu bol miktarda keton cisimleri meydana gelir. Ve kanda bol miktarda keton cisimleri bulunur yani ketozis gelişir.

Fazla keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve β-hidroksi bütirik asit) serbest bıraktığı hidrojen iyonları kan pH'sını asit yönünde değiştirir yani asidozis gelişir.

İdrardaki glukoz osmotik basınç yarattığından bol miktarda su tutar ve idrarla bol su atılır: poliüri.

Bol miktarda su kaybına uğrayan vücutta dehidrasyon olduğundan ileri derecede susuzluk duyulur: polidipsiya.

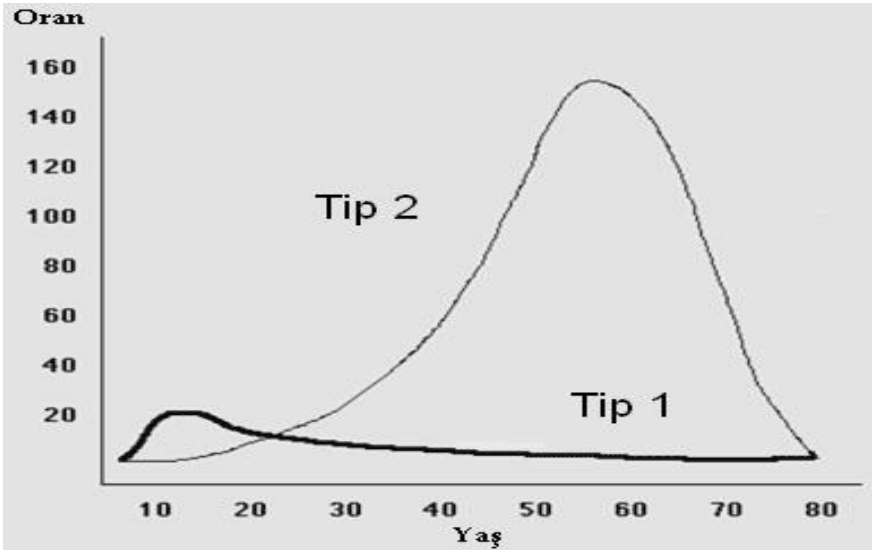
Hücreler glukoz alamadığı için hücrenin açlığı vücudun açlığı şeklinde belirir, iştah artar: polifagiya.

Tip 1 diabet teşhisi konduktan sonra hasta eksojen olarak insülin alarak, insülin eksikliği giderilir.(Noyan, 1995)

1.4. TİP 2 DİABET

Tüm diabet vakalarının %90-95'i tip 2 diabettir. Genellikle 40 yaşın üzerindeki erişkinlerde ve en sık olarak da aşırı kilolu kişilerde görülür. Tip 2 diabetin gelişmesinde bazı faktörlerin etkisi vardır, bunların başında genetik faktörler ve aile öyküsü gelir. Ayrıca obesite ve fiziksel inaktivite de bu tip diabetin gelişmesinde oldukça etkilidir.

Tip iki diabette çok büyük fiziksel ve zihinsel yorgunluk, çok sık idrara çıkma, fazla susama ve açlık, kilo kaybı, bulanık görüş, yaraların geç kapanması gibi semptomlar görülebilir, bazı vakalarda da hiç semptom görülmez (National İnstitue of Diabetes, 2006).



Şekil.5. Diabetin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (U.S. Department Of Health, 2006).

Bu tip diabette hastalık yavaş gelişir. Hastalarda insülin miktarı ve β hücreleri sayısı normaldir fakat insüline karşı direnç gelişmiştir. Bunun nedeni insülinin etkilediği doku ve hücrelerde insülin reseptörlerinin yetersiz oluşudur. Hücreler insülini kullanamayınca insülin rezistansı gelişir. Birkaç yıl sonra da insulin üretimi azalmaya başlar, tip 1 diabetteki sonuca benzer. Sonuçta kanda glukoz miktarı artar ve vücut en temel yakıtı olan glukozu kullanamaz hale gelir (De Fronzo, Bonadonna, Ferrannini, 1997).

Şişmanlık sıkça tip 2 diabetle birliktedir. Şişman ve diabetik kişilerde karbonhidrat yükselmesine karşın insulin cevabı anormaldir. Kan glukoz konsantrasyonu ile insülin konsantrasyonu arasındaki ilişki takip edildiğinde diabetik kişilerde glukoz alınımına yanıt olarak insülin salınımının azaldığı ve daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Şişman insanlar normal glukoz toleransına sahiptir fakat bu daha yüksek insülin seviyeleri ile sağlanır. (hiperinsülinemia). Bu kişilerde insüline yanıt veren hücrelerin plazma membranlarındaki spesifik insülin reseptörleri konsantrasyonları radyoaktif işaretli insülin kullanarak tespit edilmiştir. Bu obez hastalarda, hücredeki insülin reseptör sayısının azaldığı bulunmuştur. Kilo verince reseptör konsantrasyonunda artma görülür (Kahn, 1994).

Karaciğere gelen fazla yağ asiti glukozun yokluğunda asetil koenzim-A yolu ile metabolize olarak ketoasitlere dönüşür. Asetoasetik asit, beta hidroksi bütirik asit ve aseton çözünerek ketoasidozisi oluşturur.

Tip 2 diabetli kişilerde genellikle Tip 1 diabetteki gibi dışardan insülin alınımına gerek yoktur, diyetle ve ilaçla kontrol edilebilir. Kullanılan ilaçlar glukoneogenzis'i inhibe ederek fazla glukoz oluşumunu azaltmaya, iştahı azaltmaya ve enerji sarfiyatını artırmaya yöneliktir (Pilkis ve Claus, 1991).

1.5. KOMPLİKASYONLAR

Diabetli kişilerde uzun dönemde çok çeşitli ve ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların bazıları ilk aylarda gelişebilir ama çoğu diabetin başlangıcından birkaç yıl geçtikten sonra ortaya çıkar. Komplikasyonların çoğu ilerleyici karakterdedir.

Kan şekeri yüksekliği ve yetersiz kan dolaşımı zaman içinde kalbe, beyine, bacaklara, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar vererek iskemik kalp hastalığına, kalp yetmezliğine, felçlere, bacak kramplarına, görme bozukluğuna, böbrek yetmezliğine, sinirlerin harabiyetine (nöropati) ve deri lezyonlarına neden olur. Atheroskleroz diabet hastalarında 2-6 kat daha sık görülmekte ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kalp krizi ve felç de diabet hastalarında daha sık görülür (Reaven, 1988).

Azalan kan dolaşımı deride ülserlere ve enfeksiyona yolaçar, yaralar daha yavaş iyileşir. Diabetli kişilerde sıklıkla bakteri ve mantarların neden olduğu enfeksiyonlar, tipik olarak deri enfeksiyonları gelişir. Göz damarlarının diabete bağlı olarak zarar görmesi görme kaybına neden olabilir (diabetik retinopati). Böbrek fonksiyonları bozulabilir, böbrek yetmezliği gelişerek dializ veya böbrek nakli gerekebilir. Diabet hastalarının idrarında anormal miktarda protein (albumin) bulunması böbrek hasarının erken bulgusudur, bu nedenle idrarda anormal

miktarda albumin olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilir.

Diabetin sinirlere verdiği zarar birkaç şekilde ortaya çıkabilir. Bacaklarda ani veya yavaş başlayan güçsüzlük, his kusuru, karıncalanma, ellerde ve ayaklarda ağrı görülebilir (Mac Farlane, 1997).

1.5.1. TEDAVİ

Diabetin tedavisi diyet, egzersiz, eğitim ve (hastaların çoğunda) ilaçlardan oluşur. Diabet hastalarında kan şekeri düzeyinin iyi kontrol edilmesi, komplikasyonların gelişmesini de azaltır. Bu nedenle, diabet tedavisinin amacı kan şekeri düzeyinin olabildiğince normal sınırlar içinde tutulabilmesidir. Diabete ek olarak yüksek tansiyon ve kolesterol yüksekliği de bulunuyorsa bu hastalıkların tedavisi ile de bazı diabet komplikasyonlarının gelişmesi önlenebilir.

Diabet hastalarının hastalıkları hakkında bilgilenmeleri, diyet ve egzersizin kan şekeri düzeyini nasıl etkilediğini, diabetin komplikasyonlardan nasıl korunabileceklerini öğrenmeleri çok önemlidir. Diabet hastalarının sağlıklı ve dengeli beslenerek ideal kilolarında kalmaları önerilir. Diabet hastaları yemeklerini düzenli aralıklarla yemeye ve uzun süre aç kalmamaya özen göstermelidir. Uygun miktarda egzersiz yapılması da ideal kilonun korunması ve kan şekerinin normal seviyelerde tutulmasında yardımcı olur.

Kan şekeri düzeyinin çok sıkı kontrol edilerek yükselmesinin engellenmesi kolay değildir. Sıkı kontrolün en büyük güçlüğü kan şekeri düzeyinin normalin altına düşmesi (hipoglisemi) riskinin bulunmasıdır. Hipoglisemi acil tedavi gerektiren bir durumdur. Dakikalar içinde müdahale edilip düşük kan şekerinin yükseltilmesi ve dokuların kalıcı hasar görmesinin engellenmesi gerekir. Bu nedenle diabet hastalarının yanlarında hipoglisemi belirtileri geliştiğinde hemen ağızdan alabilecekleri glukoz tabletleri veya şeker bulundurmaları çok önemlidir (Eriksson, Lİndegärde, 1991).

Diabet hastalarında görülebilen diabetik ketoasidoz hastaneye yatırılarak yoğun bakım şartlarında tedavi edilmeyi gerektiren acil bir durumdur. Diabet hastalarında görülen diğer bir metabolik tablo olan nonketotik hiperglisemik hiperosmolar koma da diabetik ketoasidoza benzer ve uygun sıvı elektrolit tedavisi gerektirir.

1.5.2. İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 1 diabeti olan hastaların hemen hepsinde ve Tip 2 diabet hastası olan kişilerin de birçoğunda insülin tedavisi gerekir. İnsülin midede etkisiz hale geldiği için ağız yoluyla alınamaz, sadece deri altı yağ dokusuna enjekte edilerek kullanılır. Enjeksiyon bölgesi olarak genellikle kollar, bacaklar veya karın ön duvarı tercih edilir. İnsülinin çabuk etkili insülin, orta etkili insülin ve uzun etkili insülin olarak adlandırılan ve her birinin etkisinin başlama hızı ile etki süreleri farklı olan 3 temel formu bulunur. İnsülin oda sıcaklığında aylarca stabil kalabildiğinden evde bulundurulmasında, işyerine veya seyahate giderken taşınmasında pek sorun yoktur ancak aşırı sıcaktan korunması gerekir.

Uygun insülinin seçimi karmaşık bir konudur. En kolay uygulama günde tek doz orta etkili insülin enjeksiyonu olmakla birlikte bu uygulamanın kan şekeri kontrolu zayıf olduğundan ancak nadir durumlarda uygun yaklaşım olabilir. Daha etkin kan şekeri kontrolu genellikle farklı insülin türlerinin kombinasyonu ile sağlanır. Örneğin sabah ve akşam çabuk etkili insülin ve orta etkili insülin kombinasyonu, gün içinde aralıklarla birkaç kez çabuk etkili insülin enjeksiyonu ile en sıkı kan şekeri kontrolu sağlanabilir. Bu tedaviyi uygulayacak kişilerin mutlaka hastalık ve uygulanan tedavi konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları ve gereken özeni göstermeleri gereklidir.

Zaman içerisinde bazı kişilerde insüline karşı direnç gelişebilmektedir. Bu durumlarda çok yüksek insülin dozlarına çıkılması gerekebilir. Bazı kişilerde

insülin enjeksiyonu deri ve derialtı dokularını olumsuz etkileyebilir, enjeksiyon bölgesinde birkaç saat süren kızarıklık, kaşıntı ve şişkinlik görülebilir. Sık olarak enjeksiyon yapılan bölgede cilt altı yağ dokusunun zarar görmesi nedeniyle ciltte çeşitli izler oluşabilir. Bu problemlerle karşılaşmamak için hastalara hergün vücutlarının farklı bir bölgesine enjeksiyon yapmaları önerilir (Campbell, Carlson, 1993).

1.5.3. ORAL ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLAR

Oral antihiperglisemik ilaçlar çoğu Tip 2 diabet hastasında kan şekerinin düşürülmesinde yeterli olurlar. Ancak bu ilaçlar Tip 1 diabet tedavisinde etkili değildirler. Oral antihiperglisemik ilaçların birkaç türü bulunmaktadır. Sülfonilüreler ve meglitinidler pankreası uyararak insülin yapımını artırırlar. Biguanidler ve tiazolidinedionlar vücut dokularının insüline cevabını artırırlar. Glikozidaz inhibitörü ilaçlar ise barsaklardan glukoz emilimini yavaşlatarak etki gösterirler. Oral antihiperglisemik ilaçlar daha çok diyet ve egzersizle kan şekeri yeterince düşürülemeyen Tip 2 diabet hastalarında kullanılır. Tek ilaç yeterli etki göstermezse birden fazla tür oral antihiperglisemik ilaç birlikte kullanılabilir. Tip 2 diabet hastalarında oral antihiperglisemik ilaç tedavisi ile kan şekeri düzeyi yeterince kontrol edilemediği takdirde tek başına insülin tedavisi veya oral ilaçlarla kombine insülin tedavisi gerekebilir (O'Brynes, Feely, 1990).

1.6. VETERİNER HEKİMLİKTE DİABETES MELLİTUS

1.6.1. Veteriner Hekimlikte Tip 1 Diabet:

Evcil hayvanlarda tip 1 diabetteki patojenezis ile oluşan diabete rastlanmamıştır. Fakat diabetik köpeklerde otoantikorların görüldüğü bildirilmiştir. Ruminantlarda bu tip diabetin gelişiminde şap hastalığının virüsünün sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Köpeklerde erken ortaya çıkan diabet olgularına rastlanılmamaktadır. Birkaç

aylık köpek yavrularında klinik bulgular saptanmıştır ancak bu olgularda β hücre yıkımlanmasına rastlanmaz, hastalık adacık hipoplazisine bağlı olarak şekillenir.

Erişkin köpeklerde insüline yanıt veren diabetes olgularının yaygın bir nedeni de pankreas nekrozu sendromunda pankreasın diğer dokuları ile birlikte adacıkların da yıkımlanmasıdır. Etkilenen hayvanlarda kronik tekrarlayan pankreas nekrozu vardır ve pankreas yetersizliği bulgularına da rastlanır.

1.6.2. Veteriner Hekimlikte Tip 2 Diabet:

Tip 2 diabetteki insüline karşı periferal dirence β hücrelerinin yanıtsız kalması evcil hayvanlarda ortaya konmamıştır. Köpek ve kedilerde obezite olgularında glukoz toleransında azalma ve insülin direnci vardır. Ancak bu hayvanlarda kandaki glukoz düzeyi normal olur ayrıca bu durum diabete kadar da ilerlemez. Buna karşılık eş zamanlı hastalık durumlarında ya da strese bağlı olarak geçici hiperglisemilere rastlanır. Lipemik sendromlu at ve kedilerde insülin rezistansı gösterilmiştir.

Kedilerde diabetes olgularının büyük çoğunluğunda adacık lezyonlarına rastlanır, bu şekliyle insanlardaki tip 2 diabetle benzerlik gösterir. Köpeklerde de bu benzerlik söz konusudur.

Kedi ve köpeklerde diabet lezyonları benzerlik gösterir. İleri dercede zayıflama ve dehidrasyon dışında gözlenen önemli lezyon karaciğerin sarı renkte ve yağlı olmasıdır. Pankreas normal görülebilir veya lezyonlara rastlanır. Lipemi görülebilir, serum süt benzeri görünüşte olur.

Mikroskobik lezyonlara genellikle pankreasta rastlanır, ancak her zaman görülmeyebilir. Adacık hücrelerinde vakuolleşme bulunabilir. Vakuolleşme glikojen toplanmasında ileri gelir ve diabetes mellitus için spesifik bir değişikliktir. Fakat yalnızca akut gelişen olgularda vardır (Milli, Hazıroğlu).

1.7. SERBEST RADİKALLER

Radikaller dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron içeren kimyasal türlerdir. Her türden kimyasal ve biyokimyasal tepkime daima atomların dış orbitallerindeki elektronlar seviyesinde gerçekleşir. Dış orbitalinde eşlenmemiş elektron bulunması söz konusu kimyasal türün reaktivitesini olağanüstü arttırdığı için, radikaller reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal türlerdir. İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Hücresel koşullarda da ciddi bir miktar ve çeşitlilikte radikaller üretilmektedir (Yurdakul, 2007).

Orbitallerinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron bulunduran halojen atomlar (Cl ve Br), hidrojen atomu, Na, K gibi alkali metal atomları, ve oksijenin redüksiyon ara ürünleri süperoksit ($O_2^{\cdot}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($OH^{\cdot}$) gibi bağımsız, kısa ömürlü, reaktif atomlar serbest radikaller arasında sayılabilir (Byung, 1994).

Öte yandan bazı atomlar kombinasyonları nedeniyle bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeniyle radikallerdir. Örneğin önemli hava kirliliği etkeni olan Nitrit dioksit (NO_2) ve endotel kaynaklı relaksan faktör olan Nitrik oksit (NO) bu tip radikallerdir (Chapman ve ark., 1992).

Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron bulundurmalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Serbest radikal olarak kabul edilen atom ve moleküller elektron konfigürasyonlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (Aslan ve ark., 1995).

1.7.1. SERBEST RADİKAL KAYNAKLARI (Anonim, 2006)

Endojen Kaynaklar:

1 Mitokondriyal elektron transport zinciri
2 Endoplazmik retikulum
3 Redoks döngüsü
4 Araşidonik asit metabolizması
5 Fagositik hücreler (monosit, makrofajlar, nötrofil, eozinofil) ve endotelyal hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar
6 Kasantin oksidaz, NADPH oksidaz gibi oksidan enzimler
7 Otooksidasyon reaksiyonları

Eksojen Kaynaklar:

1 Diyet faktörleri
2 Çevresel faktörler
3 İlaçlar

Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Fakat eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur (Gümrükçüoğlu, 2006; Yalçın, 2002). Reaktif türler ve makromoleküller (protein, DNA, lipid, karbonhidrat) arasındaki etkileşimler geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlarla sonuçlanabilir.

Hücre, membranı ve diğer komponentleriyle serbest radikal atakları ve peroksidasyon için potansiyel bir hedeftir. Radikallerin etkisi ile hücrelerde protein komponentlerin denatürasyona ve enzimatik inaktivasyona uğradığı, nükleik asitlerde hidroksilasyon ve çapraz bağlar ve mutasyona maruz kalabildiği, tüm bunların hücresel ölümde öncelikli etkenler olduğu bilinmektedir.

Hücrelerde yaşanan bu tehdit edici olaylara “oksidatif stres” denir. Oksidatif stresin bu öldürücü etkilerine, hücreler antioksidan savunma sistemi ile karşı koyabilmektedir (Paul, 1994).

Çizelge.2.Sık Karşılaşılan Serbest Radikaller:

Hidrojen	$H^{\cdot}$	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O_2^{-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	$OH^{\cdot}$	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O_2^{-}	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	$HO_2^{\cdot}$	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO^{-}	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 metabolizması ürünü karaciğerde üretilen radikal
Thyl radikali	$RS^{\cdot}$	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-Arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO_2	NO’nun oksijen ile reaksiyonundan üretilir

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur. Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasında kendiliğinden gelişen enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları yoluyla önce Shiff bazları, sonrasında daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra ileri glikasyon sonürünleri (AGE) meydana gelir (Dinçer ve ark., 2002). AGE’ler,

endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açtığı gibi, kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretebilme kapasitesine de sahiptirler. Yine AGE'lerin toksik etkileri arasında; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, kendi reseptörleri ile oksidatif stresi indükleyebilmeleri ve sonuçta nükleer faktör kapaB (NFkB) gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etmeleri ve ilgili genlerin (prokoagülant doku faktörü endotelin -1,adhezyon molekülü, VCAM-1 gibi) ekspresyonlarının artışı bulunmaktadır (Bierhaus ve ark., 1997, Eidland ve ark., 2001). Araştırmalar AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir (Giardino ve ark., 1996).

1.8. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Canlılar radikal atakları ile karşılaşırsa bu gelişmeyi nötralize edecek antioksidan komponentler aşılırsa geri dönüşümsüz bir haraplanmaya maruz kalır. Ancak radikal reaksiyonlarını kontrol ederek belli bir düzeyin üstüne çıkmasını engelleyen unsurlar bulunur bu unsurlara "antioksidanlar" denir (Weiss, 1989).
Yani radikallerle oldukça hızlı reaksiyonlara girerek otooksidasyon/ peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanır. Bir şekilde oluşan herhangi bir radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküllere ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (Chapman ve ark., 1992).

Antioksidan savunma sistemleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

A) Enzimatik Antioksidanlar:

1 Süperoksit Dismutaz (SOD)
2 Katalaz (CAT)
3 Selenyum bağımlı Glutatyon Perosidaz (GSH-Px)

4 Glutatyon -S- Transferaz (GST)
5 Glutatyon Redüktaz (GR)
6 Sitokrom Oksidaz (COX)
7 Glukoz -6-Fosfat Dehidrojenaz
8 UDP-Glukronil Transferaz
9 Fosfoglukonat Dehidrojenaz
10 Epoksit Hidrolaz
11 NADPH-Kinon Hidrolaz
12 Sulfonil Transferaz

B) Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:

1 Vitamin C
2 Vitamin A
3 Vitamin E
4 Flavinoidler
5 Melatonin
6 Albumin
7 Koenzim Q10
8 Ürik asit
9 Haptoglobulin
10 Sistein
11 Seruloplazmin
12 Transferrin ve Laktoferrin
13 Ferritin
14 Oksipurinol
15 Bilirubin
16 Mannitol
17 Lipoik asit
18 Hemopeksin

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

Antioksidan savunma sistemi başlıca iki şekilde yürür:

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

a) Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı etki,
b) Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

a) Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif oksijen türlerini (ROT) etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme. (Ör: Enzimler)
b) Bastırıcı (quencher) etki: ROT'leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına neden olma.
c) Onarıcı (repair) etki.
d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT'lerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (Ör: Hemoglobin, seruloplazmin, minareller).
(Hermes_Lima ve ark.,2000; Murray ve ark.,1993;Winston, 1991).

1.8.1. KOENZİM Q 10

Koenzim Q10 veya diğer adıyla Ubiquinon vitamin veya vitamin benzeri bir maddedir. Vitaminler yiyeceklerde doğal olarak bulunur ve bazen vücutta da sentezlenirler. Koenzim Q10 da değişik yiyeceklerde çok küçük miktarlarda bulunur ve de vücutta bütün dokularda sentezlenir. Koenzim Q10'nun biyosentezi tirozin aminoasitinden olur ve en az sekiz vitamine ve birçok eser elemente ihtiyaç duyar (Kawamukai, 2002).

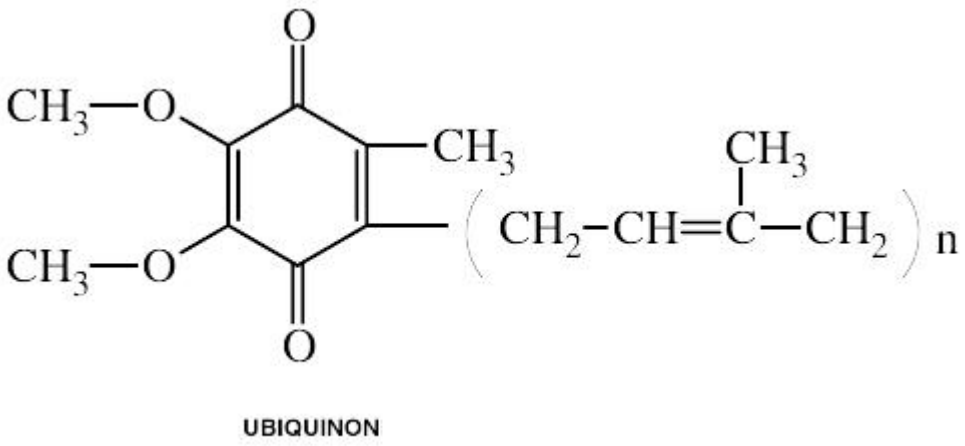
Koenzimler fonksiyonlarına göre büyük ve kompleks enzimlerin kofaktörleridirler. Koenzim Q10 hücrede üç mitokondiyal enzimin kofaktörüdür (Kompleks 1, 2 ve 3). Mitokondriyal enzimler fosforilasyon yolunda yüksek enerjili fosfat, adenozin trifosfat oluşması ve diğer hücresel fonksiyonlar için gereklidir. Quinonların elektron ve proton transfer fonksiyonu tüm canlı formlar için çok önemli bir gereksinimdir; ubiquinon hayvanların mitokondrilerinde, plastokinon bitkilerin kloroplastlarında ve menakinon bakterilerde bulunan biyoenerjetiklerden biridir. " Biyoenerjetikler" terimi biyokimyada hücresel enerji eldesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunlar serbest radikal kimyasıyla ilişkilidir ve bunlardan biri olan CoQ10 potansiyel bir antioksidandır (Kawamukai, 2002).

1.8.4.1. Koenzim Q10'nin Tarihçesi:

CoQ10 ilk defa 1957 yılında Dr.Frederick Crane tarafından Winconsin U.S.A.'da sığır kalbinin mitokondrisinden izole edilmiştir. Aynı yılda İngilterede profesör Morton rat ciğerinde vitamin A ile aynı yapıda CoQ10'i bulmuştur. Profesör Morton ubiquitous quinon (her yerde hazır kinonlar) anlamına gelen Ubiquinon ismini vermiştir. 1958 yılında profesör Karl Folkers ve yardımcısı Merck CoQ10'nin kimyasal yapısını bulmuşlardır: 2,3 dimetoksi-5- metil-6 dekaprenil benzoquinon. Ve bunu ilk defa fermentasyonla sentezlemişlerdir. 1960'ların ortalarında Japonyadaki profesör Yamamura CoQ7'yi ilk kez bir insan hastalığında konjestif kalp yetmezliğinde kullanmıştır. 1966'da Mellors ve Tappel CoQ6'nın antioksidan etkisini göstermişlerdir. 1972'de Gian Paolo ve Profesör Karl Folkers CoQ10'in insan kalp hastalığındaki etkisini yayımlamışlardır. 1970'lerin ortalarında Japon teknolojisi saf CoQ10'i klinik çalışmalarda kullanılmak üzere elde etmiştir. 1978'de Peter Mitchell CoQ10'nin biyolojik enerji transferindeki rolünü kanıtlamasıyla Nobel ödülü almıştır (Nohl ve ark., 2001).

1.8.1.2. Koenzim Q10 Yapısı:

Koenzim Q insan dahil birçok organizma tarafından sentezlenir. Bir vitamin değildir fakat yapısı vitamin K ile benzerlik gösterir. Kimyasal formülü 2,3-dimetoksi- 5 –metil- 6 multiprenil -1,4- benzokinon' dur (Crane, 1964).

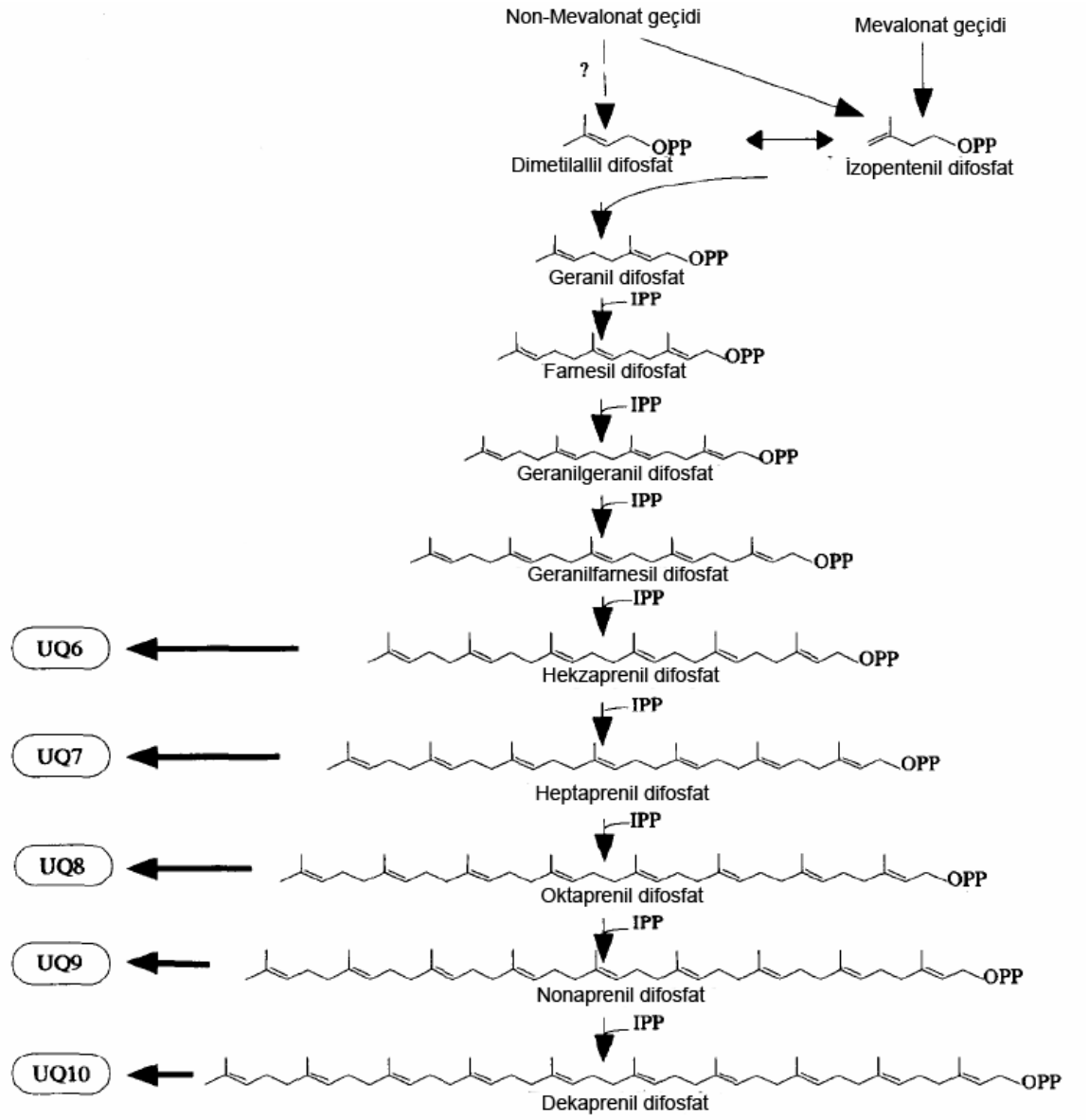


Şekil.6. Ubiquinon (Kawamukai, 2002).

KoenzimQ da bir kinondur fakat vitamin K'dan bileşik benzen halkasına 2 metoksi grubunun substitüsyonu ile ayrılır. Bu yapıya "Ubikinon" denir. Memelilerin ubiqinonları tipik olarak yan zincirlerinde 10 adet izoprenil grubu içerir.

Koenzim Q solunum zincirinde görevi olan, lipidde eriyebilir bir elektron ve proton taşıyıcısıdır. Ayrıca serbest radikallerle ara ürün olarak görev yapar ve "elektron redüksiyon" reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubiqinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. Koenzim Q bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır.

Yapısındaki kinon grubu KoQ'ya elektron taşıcısı görevini kazandırır, yüksek hidrofobik özelliğe sahip isopren yan zinciri ise KoQ'ya hücrelerin lipitten zengin bölgelerini kuşatmasına yardımcı olur (Turunen ve ark., 2004).



Şekil.7. Ubiquinon biyosentezi (Kawamukai, 2002).

KoQ'nun en iyi bilenen fonksiyonları mitokondriyel elektron transfer sistemindeki fonksiyonu ve antioksidan görevidir. Bunun yanında membranlarda elektron taşıyıcısı, hücre membranlarının yapısında yer alması gibi birçok fonksiyonu mevcuttur (Çizelge) (Turunen ve ark., 2004)

Çizelge.1.3. KoQ'nun fonksiyonları.

1 – Mitokondrial Solunum Zincirinde elektron taşıyıcısı
2 - Plazma Membran Redoks Sistemi
3 – Antioksidan fonksiyonu
4 – Mitokondrial UCP(Uncoupling Protein) Aktivasyonu
5 – Mitokondriyal PTP (permeability transition pores)'ye etkisi
6 – Lenfosit ve monositler üzerine etkisi
7 – Endotelyal fonksiyonu
8 – Hücre sinyali ve gen ifadesine etkisi

1.8.1.3. KoQ'nun Antioksidan Fonksiyonu :

KoQ, golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom ve hücre membranı olmak üzere bir çok membranda bulunur. Membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan özelliği vardır (Kawamukai, 2002). KoQ membranlarda doymamış lipid zincirilerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöpcülüğü yapmaktır. Hücre membranlarındaki KoQ'nun büyük bir kısmı ubikinol ($KoQH_2$) şeklindedir ve KoQ'nun redükte formu olan ubikinol ($KoQH_2$) çok etkili bir antioksidan olabilir (Crane, 2001). $KoQH_2$ çoğu subselüler membranlarda lipid peroksidasyonunu önleme yeteneğine sahiptir. Hücrenin, tüm intraselüler bölgelerinde KoQ'yu redükte tutmak için etkili sistemler mevcuttur (Turunen ve ark., 2004). Bu işlem üç adet enzim sayesinde gerçekleşmektedir.

Bunlar,

(1) NADH sitokrom-b5 redüktaz,

(2) NADH/NADPH oksidoredüktaz (DT diaforaz)

(3) NADPH KoQ redüktazdır.

Endomembrandaki 1 ve 3. redüktazlar özellikle, bir radikal ile reaksiyon sonucu oluşan herhangi bir semikinonun bir elektron ile tekrar redüklenmesi için önemlidir. DT Diaforaz herhangi bir kinonu ara madde olmadan iki elektron transferi ile direk redükleyebilir (Crane, 2001).

$KoQH_2$, başlama işlemini ve lipid peroksil radikallerinin (LOO) oluşumunu engelleyerek görev alır, ayni zamanda Vitamin E'de bu radikalleri bastırır. $KoQH_2$ ubisemikinon ve H_2O_2 oluşumu ile başlangıç perferil radikalini redükler. LOO'yu direk olarak da ortadan kaldırabilir. Ayrıca ubiquinol alfa-tokoferoksil radikalinden Vitamin E'yi yeniden üretebilir. Askorbat varlığında, suda çözünebilen radikal başlatıcısı ile fosfotidilkolin lipozomları okside edildiğinde, alfa-tokoferol ve KoQ antioksidanları sırası ile askorbat-KoQ-alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Lipitte çözünen bir radikal başlatıcısı kullanılınca KoQ-askorbat-alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Bundan dolayı, alfa-tokoferol her iki durumda da verimlice yedeklenir ve bu kinetik veri alfa-tokoferoksil radikal formunun KoH_2 tarafından redüklendiğini gösterir. $KoQH_2$ tarafından sağlanan alfa-tokoferolun bu yedekleyici etkisi ayrıca düşük dansiteli lipoproteinlerde (LDL) de gözlenir. $KoQH_2$'nin antioksidan etkisi α-tokoferol varlığına bağlı değildir. Alfa-tokoferol noksanlığında KoQ içeren submitokondrial partiküller lipid peroksidasyonundan korunur (Turunen ve ark., 2004).

Membran proteinlerinin oksidasyonu da $KoQH_2$ tarafından önlenebilir (Turunen ve ark., 2004). Selenyum ve alfa-tokoferol'un besinsel yetersizliği sonucu oluşan oksidatif stres durumunda, membranlardaki KoQ miktarında yüksek bir artış gözlenir. Aynı zamanda membranlarda bulunan DT diaforaz miktarı belirgin

olarak artar. Peroksizomal uyarıcı tarafından uyarılmış alfa-tokoferol düşüşü, KoQ miktarındaki büyük bir artışla birlikte gözlenir. KoQ'nun antioksidan etkisini göstermek için KoQ yetersiz maya kullanılmış ve KoQ yetersiz mayada daha fazla lipid peroksid formasyonu gözlenmiştir. Yaşlı insanlarda deride KoQ oluşmasının sağlanması ile serbest radikallerin bertaraf edildiği gösterilmiştir. Direk antioksidan radikal çöpçülüğü yanında, kinol tokoferol radikallerini de kurtarabilir. Membranlarda KoQ yetersizliğinde tokoferolun yenilenmesi çok yavaş olur (Crane, 2001).

Çizelge.1.4. Omurgalılarda KoQ çeşitleri (W;taze ağırlık esası) (Crane, 1964)

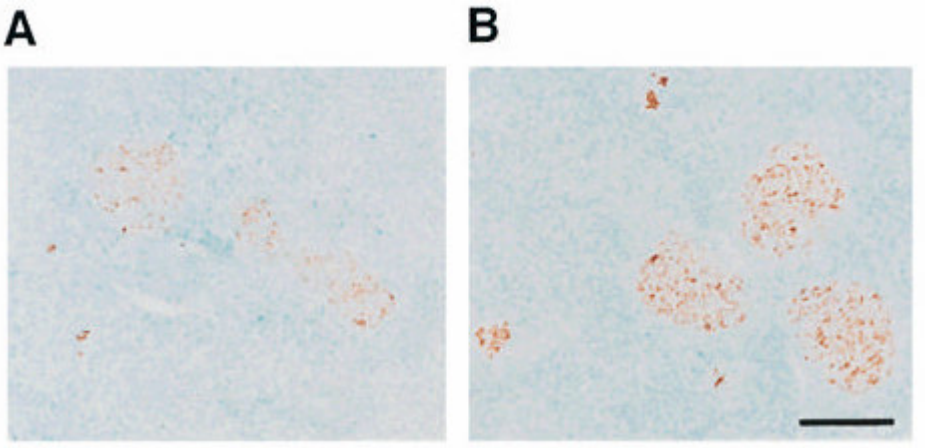
Hayvan	**Doku**	**Esas KoQ çeşidi**	**KoQ miktarı (µmol/g)**
İnsan	Kalp	Q_{10}	0.063 W
Sığır	Kalp	Q_{10}	0.085 W
Sığır	Karaciğer	Q_{10}	0.040 W
Sığır	Böbrek	Q_{10}	0.018 W
Domuz	Kalp	Q_{10}	0.085 W
Domuz	Karaciğer	Q_{10}	0.034 W
Kuzu (3günlük)	Kalp	Q_{10}	0.20 W
Kuzu (3günlük)	Bacak kası	Q_{10}	0.06 W
At	Kalp	Q_{10}	-
Rat	Kalp	Q_{10}, Q_9	0.14 W
Fare	Hepsi	Q_9	0.023 W
Tavuk	Kalp	Q_{10}	0.075 W
Tavuk	Bacak kası	Q_{10}	0.028 W
Kurbağa	Kalp	Q_{10}	0.023 W
Kurbağa	Bacak kası	Q_{10}	0.011 W

1.9. ANTİOKSİDANLARIN DİABETE ETKİLERİ

Diabetes mellitusun gelişiminde tip1'de β hücrelerinin otoimmün olarak harabiyeti tip 2'de de artan insülin rezistansına karşı β hücrelerinin kayboluşu gözlenmiştir. Pankreatik β hücrelerinin kaybolmasıyla kan glukoz seviyesi artar ve glukoz toksisitesi değişik metabolik sonuçlar doğurur. Oksidatif stresin de etkisiyle diabet hastalığının gelişimi hızlanır ve hastalık sonrası oluşan komplikasyonlar artar. Bu nedenle son çalışmalarda diabetin gelişiminin önlenmesi ve önemli komplikasyonlarının azaltılması için antioksidan savunma sisteminden yararlanılmaktadır. Hücreler ve dokular kendi antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler fakat kuvvetlendirilmesi gerekebilir.

Tip 2 diabetli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; hidrojen peroksit yakalayıcısı N-asetil-L-sistein (NAC), vitamin C ve vitamin E kullanılmış. Tip2 diabet üzerine etkileri gözlemlenmiş. Sonuçta NAC, vit C ve vit E verildiğinde kan glukoz seviyesinde düşme gözlenmiştir.

Aynı şekildeki antioksidan tedavisi ile β hücre kaybında azalma ve insülin salgılanmasında artma gözlenmiştir (Kaneto ve ark., 1999).



Şekil.8. İnsülin bulunuşu. (Kaneto ve ark., 1999).

A-Normal Diabetli pankreasta insulin buluşu.

B-Antioksidan tedavisi uygulanmış pankreasta insulin bulunuşu.

Yapılan diğer bir çalışmada tip 2 diabetli hastalarda oksidatif stresin oluşumuna bir kanıt olarak lipit hidroperoksit ürünlerinin oluşumuna bakılmıştır (LHP: lipid hydroperoxide products).

Tip 2 diabetli hastalarda lipit hidroperoksit ürünlerinin artışı gözlemlenmiştir. Bu da bu hastalarda oksidatif stress varlığının bir kanıtıdır. Buna karşılık plazma glutatyon konsantrasyonun sağlıklı ve diabetli bireylerde aynı olması hücrelerde artan oksidatif strese karşı antioksidanlarda artış olmadığını ve eksojen olarak antioksidan verilmesi gerektiğini göstermektedir (Nuttall ve ark.,1999).

Wold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diabetin patojenezisinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada ubiquinonların diabetin etkilerini azalttığı düşünülerek tip 1 diabet oluşturulan ratlarda incelenmişlerdir. Burada ubiquinonların (koenzimQ9 ve Q10) insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1 :ınsulin-like growth factor 1) üzerine etkileri araştırılmış. IGF-1 tip 1 ve tip 2 diabette glukoz transportunu kolaylaştırır ve glisemik kontrolü sağlar, ayrıca insülin rezistansını düşürücü olarak önerilmektedir. Sonuçta koenzim Q9 ve Q10'un diabetik ratlarda antioksidan moleküllerin enzim aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Bu şekilde diabetin komplikasyonlarını azaltacağı düşünülmektedir. IGF-1'in de karaciğerde oksidatif etkiyi ortadan kaldırdığı bulunmuştur. Böylece IGF-1 hiperglisemi ile oluşan organ hasarından korunmada ve diabetik hastalarda oksidatif stresten korunmada kullanılabilir (Wold ve ark., 2003).

Kanada Kardiyovasküler Bilimler Enstitüsünde yapılan bir çalışmada tip1 diabetli ratlarda antioksidan enzim aktivitesine bakılmıştır. Ve diabetli ratların kalbinde katalaz ve glutatyon peroksidazın redükte formunun (GSSG) arttığı bulunmuştur. Bu iki gözlem oksidatif strese karşı verilen ilk cevaplardır. Sonuç olarak da reaktif oksijen türlerinin (ROS: reactive oxygen species) diabetiklerde in vivo olarak oluştuğu EPR : elektron paramagnetik rezonans ile gösterilmiştir.

Aynı enstitüde insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diabetik hastalarda lipit peroksitlerin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca diabetik hastalarda plasma lipoproteinleri oksidasyona karşı daha çok hassastır. Bunun kanıtı olarak da eritrositlerde süperoksit dismutaz aktivitesinin artışı gösterilmektedir.

Dolaşım sistemi ile ilgili komplikasyonlar diabetle çok ilişkilidir. Diabetik hastalarda arterosklerozis ve hipertansiyon sıklığı fazladır. Tip 2 diabetli hastalarda bu hastalıklar daha fazla görülmektedir. Ve oksidatif stres bu hastalıkların oluşmasında oldukça etkilidir.

Serbest radikaller ayrıca nöropatide büyük rol oynar. Böyle hastalar vitamin C ve E verilmesi intraselüler glutatyon seviyesini artmasını sağlamıştır. Ve hastalarda değişim gözlenmiştir. Bu sonuçlara bakılarak antioksidanların diabetik komplikasyonlarda önemli bir rol oynadığını söyleyebiliriz (Singal ve ark., 2001).

Amerika'da yapılan bir çalışma diabetin oluşturduğu bir durum olan ketozisin oksijen radikalleri oluşumuna yol açtığını ileri sürmektedir. Bunun sonucu olarak fosfotidilserin molekülleri lipid bilayer zar tabakasından çıkarlar ve hücreyi apoptoza götürürler. Daha sonra monositlerin endotelyuma adezyonunu sağlanır ve arterosklerozisin oluşumu için gerekli koşullar sağlanmış olur.

Ayrıca bu çalışmada ketoasitlerin oluşturduğu süperoksit radikali (O_2) seviyelerine bakılmıştır. Elde edilen verilere göre Asetoasetat, β- hidroksibütirata göre daha fazla süperoksit radikali oluşturma yeteneğindedir. Oluşan süperoksit radikalleri süperoksit dismutaz enzimi (SOD) ile azaltılmaktadır. Diabetle oluşan ketoasitlerin oksidatif stres yaratabileceği bu şekilde gösterilmektedir. Ve antioksidan enzimlerin bu etkiyi azaltmadaki görevi açıkça görülmektedir (Jain ve ark., 2001).

Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada diabette oluşan serbest radikallerin koroner arter hastalığına (CAD: coronary artery disease) yol açtığı belirlenmiştir. Bu çalışmada dolaşımla ilgili hastalıkların diabetli olanlarda diabetli olmayanlara göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Çalışılan hastalarda diabetli hastalarda bulunan lipit peroksit oranı sağlıklı ve sadece koroner hastalığa sahip olanlardan daha fazla oluğu bulunmuştur. Çalışılan 50-84 yaş arası 595 hastanın %11,7'si diabetli, %12,1'i CAD'li olduğu bulunmuştur. Diabetli hastaların da üçte biri CAD'ya sahiptir. Bu hastaların plazmalarındaki antioksidan vitamin seviyeleri (vitamin C, E ve A)ölçülmüş ve en az seviyede iki hastalığa birden sahip olanlarda bulunmuştur. Buna dayanarak glukoz intoleransının diyetle az miktarda vitamin C ve E alınmasından etkilendiği düşünülmüş. Bu hastaların beslenme alışkanlıklarına bakılarak gerçekten de bu vitaminleri az miktarda aldıkları görülmüştür. Bu sonuçlar gösteriyor ki serbest radikallerin oluşumuyla meydana gelen oksidatif stres diabetin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır (Rastogi ve Singh, 2001).

1.10. SERUM LİPİTLERİ

Besinlerle alınan lipitler, ağız ve midede hiçbir değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçerler. İnce bağırsaklarda, safra tuzlarının yardımı ile emülsiyon haline geçen triaçilgliseroller pankreastan gelen lipaz enziminin yardımı ile kolaylıkla hidroliz edilirler ve ince bağırsakların lümeninden emilirler (Castelli,1992). İnce bağırsakların mukoza hücresi tarafından emilen mono, di ve triaçilgliseroller ile yağ asitleri değişik işleme tabi tutulurlar. 10 karbondan daha kısa zincirli yağ asitleri portal ven yolu ile karaciğere nakledilirler. 14 C atomundan daha uzun zincirli yağ asitleri serbest yağ asidi veya triaçilgliseroller olarak şilomikronların yapısında yer alır ve tamamen triaçilgliserollere dönüşerek duktus torasikus yolu ile dolanıma dahil edilirler. Absorbe olan safra asitleri lenf

dolaşımına girmeyerek portal dolanım yolu ile karaciğere gelir. Burada rejenerasyona uğrayarak tekrar safra ile duedonuma aktarılırlar (Grundy, 1997).

Kan plazmasında en çok bulunan lipidler serbest ve total kolesterol, fosfolipitler ve trigliseritlerdir. Serbest yağ asitleri glikolipitler az miktarda, lipid sınıfından bazı önemli hormonlar ve vitaminler ise eser miktarlarda bulunurlar. Plazmanın herhangi bir andaki lipit düzeyi, besinlerle alınan lipidler, depo yağları ve sarfedilen lipidler arasındaki dengenin sonucudur. Normal kan plazmasında açlıkta bir hayli lipit bulunduğu halde, bu lipitler proteinler tarafından ince bir emülsiyon halinde tutuldukları için serum berrak görünür. Plazmanın proteinleri ile birleşmiş olan lipitlere "lipoproteinler" adı verilir. Lipoproteinin protein kısmına "apolipoprotein" denir. Lipoproteinlerdeki plazma proteinleri özellikle α ve β - globulinler'dir. Lipoproteinler dansitelerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar. Klinik biyokimyada önemli olan lipoproteinlerin dansite ve elekteroferezdeki fraksiyonları aşağıda verilmiştir (Rubins ve ark., 1996).

Fraksiyon	**Yoğunluğu**	**Elektroforezdeki Yeri**
Şilomikronlar	< 1.006	α2 – fraksiyonunda
Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)	1.006 - 1.019	β1 – fraksiyonunda
Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)	1.019 - 1.063	β1 – fraksiyonunda
Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)	1.063 - 1.210	α2 – fraksiyonunda
Çok yüksek dansiteli lipoproteinler	> 1.210	α2 – fraksiyonunda

Yemeklerden sonra lipitlerin absorbsiyonu sonucu artan şilomikronlar nedeni ile bulanık bir hal olan kan plazması, aradan bir süre geçtikten sonra tekrar berraklaşır. Bu berraklaşma serumda bulunan "lipoprotein lipaz" enziminin etkisi ile olur. Başka dokularda da bulunan lipoprotein lipaz trigliseritlerin hidrolizini sağlar. Hidroliz sonunda açığa çıkan yağ asitleri albüminlere bağlanarak taşınırlar (The Lipid Study Group, 1998).

Karaciğerde veya karaciğer dışındaki dokularda yağ asitlerinin yükseltgenmesinden meydana gelen asetil Ko-A'ların en büyük kısmı TCA siklusuna sevkedilir. Karaciğer asetil Ko-A'ların az bir kısmını da asetoasetik asit, 3-Hidroksi Bütirik asit ve aseton'a dönüştürür. Bu üç maddeye ”keton cisimleri" denir. Keton cisimleri periferik dokular tarafından kandan alınarak TCA siklusu yolu ile CO2 ve suya parçalanırlar. Dokuların keton cisimleri sentezlemesine "ketogenezis" denir. Metabolizmada normal şartlarda ketolizis ve ketogenezis denge halindedir (Durrington, 1998).

Karaciğer, gereğinden daha fazla keton cisimleri yaparsa kanda keton cisimleri artar. Bu duruma "ketonemia" denir. Uzun süreli açlık halinde ve şeker hastalığında özellikle aseton olmak üzere keton cisimleri idrara geçer. Bu duruma "ketonuria" denir. Oluşan genel tablo "ketozis" olarak adlandırılır. Keton cisimlerinin artışı kanın yedek alkalisini azaltır. Buna olarak kan pH'sı düşer. Bu duruma "asidozis" veya "ketoasidozis" denir.

İnsülin yağ dokusunda yağ asitlerinin serbest hale geçmesini şiddetle inhibe eder ve buna bağlı olarak nötral yağların ve lipitlerin sentezini artırır. Diabette yani insülin yetersizliğinde yağ depoları boşalarak yağ asidi oksidasyonu artar. Kanda keton cisimleri artar (Jarrett, 1976).

Diabette görülen uzun süreli hiperglisemi sonucunda vücutta diabetik ketoasidoz gelişir. Diabetik ketoasidozun yanısıra hiperglisemi durumunda gelişen ozmotik diürez tüm vücutta arterial kan basıncında düşmeye neden olur. Bu durumda beyin kan akımı yavaşlar ve beynin oksijenlenmesi düşer. Ketoasidoz ve hipoksi ise beyin fonksiyon bozukluğuna neden olur (Gümüşçü ve ark. 2005).

Tezin amacı:

Yapılan bu tez çalışmasında;

1. Diabet tanısını ortaya koymak amacıyla kan şeker düzeyindeki değişimlerle, serum insulin miktarlarına bakılmıştır.

2. Diabetes mellitus'da koenzim Q10'un serum lipid profili ve plazma MDA düzeylerine etkisinin izlenmesi amaçlanmıştır.

3. Ayrıca, diabette etkilenen organlardan biri olan böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla serum üre ve kreatinin değerleri de incelenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Materyal:

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nin "Etik Kurul Yönergesi" uyarınca alınan Etik Kurul Kararı esaslarına uygun olarak yürütülmüştür. Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde üretilmiş 21-22 haftalık, 31 adet erkek Wistar cinsi albino rat kullanılmıştır. Ratlar, 12 saatlik sabit bir ışık-karanlık siklusu altında tutularak içme suyu ve standart rat yemi (Bil-Yem, Ankara) adlibitum verilmiştir.

Çizelge 2.1. Rat yeminin bileşimi.

Kuru Madde:	
Ham protein (en az)	: %88
ham selüloz (en az)	: %23
ham kül (en çok)	: %7
HCl'de çözünmüş kül (en çok)	: %8
NaCl (en çok)	: %1
metabolik enerji (en az, kcal/kg)	: %1
Makroelementler:	
kalsiyum (en az-en çok)	: %1,0-2,5
fosfor (en az)	: %0,9
sodyum (en az-en çok)	: %0,5-1,0
Mikroelementler:	
mangan (enaz, mg/kg)	: %10
çinko (en az, mg/kg)	: %4
Aminoasitler	
Lizin (en az)	: %1,0
metiyonin (en az)	: %0,3
sistin (en az)	: %0,1
Vitaminler	
A vit. (en az, IU/kg)	: 400
D3 vit. (en az, IU/kg)	: 300
B2 vit. (en az, mg/kg)	: 5
B12 vit. (en az, mcg/kg)	: 20
E vit. (en az, IU/kg)	: 30
K3 vit. (en az, IU/kg)	: 1

Ratlar 3 ay süre ile rat yemi ile beslenerek adaptasyon için beklenmiştir. Adaptasyondan sonra glukometre (OneTouch¸Lifescan, Amerika) ile kuyruk kanında başlangıç açlık kan şekerleri ve ağırlıkları ölçülmüştür. Ağırlık ve şeker ölçümünden sonra diabet, streptozotosinin intraperitonal tek doz enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. Streptozotosin (Sigma, cat no: S0130-1G) 65 mg/kg CA olmak üzere pH: 4.5 sitrat bufferda çözülerek intraperitonal olarak verilmiştir. Streptozotosin enjeksiyonunu takiben üçüncü günde, glukometre ile kuyruk kanında açlık kan şekerleri ölçülerek diabet tanısı kesinleştirilmiştir. Koenzim Q10 (Solgar,CoQ-10 100mg), 1 kapsül = 100 mg'lık jel tabletler 10 ml sıvı yağ içinde çözülerek 10 mg / kg CA olmak üzere deneme boyunca oral yolla verilmiştir.

Kullanılan ratlar aşağıda yazıldığı gibi değişik gruplara ayrılarak farklı uygulamalara maruz bırakılmışlardır:

1. Kontrol grubu, 7 ratdan oluşmuştur ve 3 haftalık deneme boyunca standart yemle beslenmiştir.

2. Q10 grubu da yine 7 ratdan oluşmuştur ve 3 haftalık deneme boyunca standart yemle beslemenin yanında 10mg/ml sıvı yağ konsantrasyonundaki CoQ10 her gün sonda (ratlara özel, dolayısıyla stres oluşturmayan) ile doğrudan midelerine verilmiştir.

3. Diabet grubu, hiperglisemik komaya bağlı ölümler dikkate alınarak 9 ratla denemeye başlanmış ve 3 haftalık deneme boyunca standart yemle beslenmiştir. Bu gruptaki hayvanlara diabet oluşturmak için streptozotosin 65mg/kg canlı ağırlık hesabı tek doz enjeksiyonu intraperitonal verilmiştir. Diabet oluşumu sonrası ölümler gözlenmiş ve çalışma 7 hayvanla tamamlanmıştır.

4. Diabet + Q10 grubunda 8 ratla denemeye başlanmış ve 3 haftalık deneme boyunca standart yemle beslemenin yanında 10mg/ml sıvı yağ konsantrasyonundaki CoQ10 her gün sonda ile doğrudan midelerine verilmiştir.

CoQ10 ile birlikte hayvanlara diabet oluşturmak için streptozotosin 65 mg/kg canlı ağırlık hesabı tek doz enjeksiyonu ile intraperitonal verilmiştir. Diabet oluşumu sonrası ölümler gözlenmiş ve çalışma 5 hayvanla tamamlanmıştır.

Deneme boyunca kontrol ve diabetli gruba da plasebo olarak diğer gruplara verilen miktarlarda sıvı yağ sonda ile doğrudan midelerine verilmiştir.

Yirmi bir günlük deneme periyodu sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, sodyum pentobarbital (30mg/kg canlı ağırlık, intraperitonal) ve ketazol (10mg ketamin hidroklorür/kg canlı ağırlık, intramuskuler) genel anestezisiyle her hayvanın direkt kalpten kanları alınmıştır. MDA analizleri için kan örnekleri heparinli tüplere konmuş ve buz içerisinde muhafaza edilerek 2000-3000 rpm'de 3-5 dakika süreyle +4^{o}C de santrifüj edilmiştir. Üst kısımdaki plazma mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır. Plazma MDA analizleri aynı gün yapılmıştır. Lipid profili ve insulin analizleri için kan örnekleri antikoagulan eklenmemiş tüplere alınıp oda ısısında bekletilerek, 2000-3000 rpm'de 3-5 dakika süreyle +4^{o}C de santrifüj edilmiştir. Toplanan serumlarda 2 gün içerisinde analizler tamamlanmıştır.

.

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Hayvanlara ait kan örneklerinin alınma ve hazırlanması ile serum ve palzmadaki analizlerin yapılmasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim dalı laboratuarlarında bulunan Sigma 3K 30 yüksek hızlı soğutmalı santrifüj, Heraeus Minifuge RF soğutmalı santrifüj, Precisa XB 220A hassas terazi, Abbot- Alycon 300i otoanalizör, Immulite 2000 cihazı, Knick pH-metre, Shimadzu Uv-1202 UV-VIS spektrofotometre, GFL subanyosu, Milipor ultra saf su cihazı, Orion 720A pH metre, Stuart manyetik karıştırıcı, , OneTouch Ultra kan şekeri ölçme cihazı, Tefal terazi, otomatik pipetler ve çeşitli cam malzemeleri kullanılmıştır.

2.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Tiyobarbütirik asit, n-Butanol, 1.1.3.3. tetraetoksipropan, PBS tabletleri ve streptozotosin Sigma firmasından, Magnezyum klorür, Fosfotungustik asit, Sodyum hidroksit ve triklorasetik asit Merck firmasından, Absolute Etanol Riedel firmasından temin edilmiştir.

Kolesterol, trigliserid, kreatinin ve üre analizleri IBL firmasından temin edilen tanı kitleri ile otoanalizörde çalışılmıştır. Kan şeker düzeylerinin ölçümlerinde OneTouch Ultra kan şekeri ölçüm stripleri kullanılmıştır. İnsulin analizlerinde Kemiluminesan İmmunometrik tanı kitleri kullanılmıştır.

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Plazma Malondialdehid Tayin Metodu:

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan MDA, kısa zincirli bir aldehittir ve poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif parçalanmasını tespit etmek için kullanılır.

Özellikle hücre membranlarının yapısında bulunan poliansatüre yağ asitleri içerdikleri çok sayıdaki çift bağlar sebebiyle serbest radikal hasarına en duyarlı lipit yapılardır. Plazma MDA düzeyleri hassaslığı ve tekrarlanabilirliğinin iyi olması sebebiyle Yoshika ve arkadaşlarının (1979) geliştirdiği metot ile tesbit edilmiştir.

Metotun Prensibi:

İki molekül tiyobarbütirik asitin (TBA) bir molekül MDA ile asit ortamda sitokiyometrik olarak reaksiyona girerek pembe renkli bir ürün oluşturması esasına dayanır. Oluşan bu bileşik 532-535 nm'de maksimum absorbans verir.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. Trikloroasetik asit (%20) : 200 g trikloroasetik asit (TCAA) tridistile suda çözülerek hacim 1 litreye tamamlandı.
2. Tiyobarbütirik asit (%0,67) : 1,675 g tiyobarbütirik asit tridistile suda çözülerek hacim 250 ml'ye tamamlandı ve +4 ℃ 'de saklandı.
3. n- Butanol
4. 1.1.3.3.Tetraetoksipropan standartı ($C_{11}H_{24}O_4$): 1.1.3.3. Tetraetoksipropandan 0.494 ml alınarak etanol ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu karışımdan 0.1 ml alınarak tridistile su ile hacim 100 ml'ye tamamlandı (= 20 µmol/l). Uygun dilusyonlarda çalışılarak grafik çizildi.

Deneyin yapılışı:

Kullanılan maddeler	Kör Tüpü	Örnek Tüpü
Plazma	_	0,5 ml
TCAA çözeltisi	3,0 ml	2,5 ml
TBA çözeltisi	1,0 ml	1,0 ml
30 dakika kaynar su banyosunda inkubasyon ve soğutma		
n- Butanol	4,0 ml	4,0 ml

3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra butanol tabakası başka bir tüpe aktarılarak 535 nm'de absorbansları okundu. 1.1.3.3. tetraetoksipropan kullanılarak hazırlanmış grafikten yararlanılarak okunan absorbansa karşılık gelen MDA değerleri tespit edildi. Sonuçlar nmol/ml plazma olarak verildi.

2.2.2. Toplam Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi

Serum toplam kolesterol düzeyinin ölçümü, enzimatik metot ile otoanalizörde gerçekleştirildi.

2.2.3. Trigliserid Düzeyinin Ölçülmesi

Serum trigliserid düzeyinin ölçümü, bir seri reaksiyon içeren enzimatik metot ile otoanalizörde yapıldı.

2.2.4. HDL-C Düzeyinin Ölçümü

Serumda Fosfotungstat/Mg çöktürmesini takiben süpernetantda kolesterol ölçümü ile gerçekleştirildi (Seigler ve Wu,1981).

Metodun Yapılışı:

0,5 M Magnezyum klorür hazırlanması: 10,17g Magnezyum klorür tartılıp hacim ultrapure su ile 100 ml' ye tamamlanır.
40g/l sodyum fosfotungstat hazırlanması: 8 g fosfotungstat tartılır. Üzerine 32 ml sodyum hidroksit ilave edilir.

500 µl serum
50 µl magnezyum klorür
50 µl fosfotungstat ilave edilir, vortekslenir.
4200 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki süpernatan alınır ve oto analizörde kolesterol ölçülür. Ölçülen değer HDL-c sonucunu verir.

2.2.5. LDL-C ve VLDL-C Düzeylerinin Ölçümü (Friedewald Formülü)

Friedewald formülünün prensibi, VLDL'nin dolaşımdaki TG'lerin çoğunu taşımasına dayanır. VLDL'deki TG/kolesterol oranı yaklaşık olarak beştir ve Friedewald bu gerçekten yola çıkarak VLDL-C'ün total TG'den hesaplanabileceğini düşünmüştür. İlk önce epidemiyolojik çalışmalar için önerilen formül özellikle ekonomik olması nedeniyle, klinik laboratuvarlar tarafından

hemen kullanılmaya başlandı. Halen bütün dünyada en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Nauck ve ark., 2002).

Friedewald 1972 yılında, ultrasantrifugasyona alternatif olarak kendi adıyla anılan formülü geliştirmiştir.

VLDL-C = TG/5 mg/ dL
LDL-C = Total kolesterol – (Ölçülen HDL-C + TG /5) (Friedewald ve ark., 1972).
Yukarıdaki formüllerden LDL-C ve VLDL-C değerleri hesaplanmıştır.

2.2.6. Kreatinin Düzeyinin Ölçülmesi

Alkali solusyon içindeki pikratın kreatinin ile oluşturduğu rengin fotometrik ölçümü esasına dayanan Jaffe metodu ile otoanalizörde yapılmıştır.

2.2.7. Üre Düzeyinin Ölçülmesi

Kinetik UV metodu ile otoanalizörde yapılmıştır.

2.2.8. İnsulin Düzeyinin Ölçülmesi

Serum insulin düzeyi Kemiluminesan immunometrik yöntemle hazır kitler kullanılarak Immulite 2000 cihazında ölçülmüştür.

2.2.9. Kullanılan İstatistik Yöntemler

Analizlerin istatistik hesaplanmasında, aynı günde farklı gruplar arasındaki değişim için Kruskal Wallis testi, aynı grubun zamana göre değişimi için ise Friedman testi kullanılmıştır (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu,2000).

3.BULGULAR

Streptozotosin uygulamasından sonra diabet oluşan ratlarda deneme boyunca 3 hafta süreyle polifaji, polidipsi, poliüri ve stabil hiperglisemi gözlenmiştir. Çalışmada matürasyonunu tamamlamış 5.5 aylık ratlar kullanılmıştır. Ratlarda fizyolojik serum glikoz düzeyi 50-135 mg/dl olduğundan diyabet oluşumunun tanısı, ratlarda klasik diabet glukoz kan düzeyi olan > 250 mg/dl göre belirlenmiştir (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Deneme boyunca rat gruplarının açlık kan şeker düzeyleri (mg/dl).

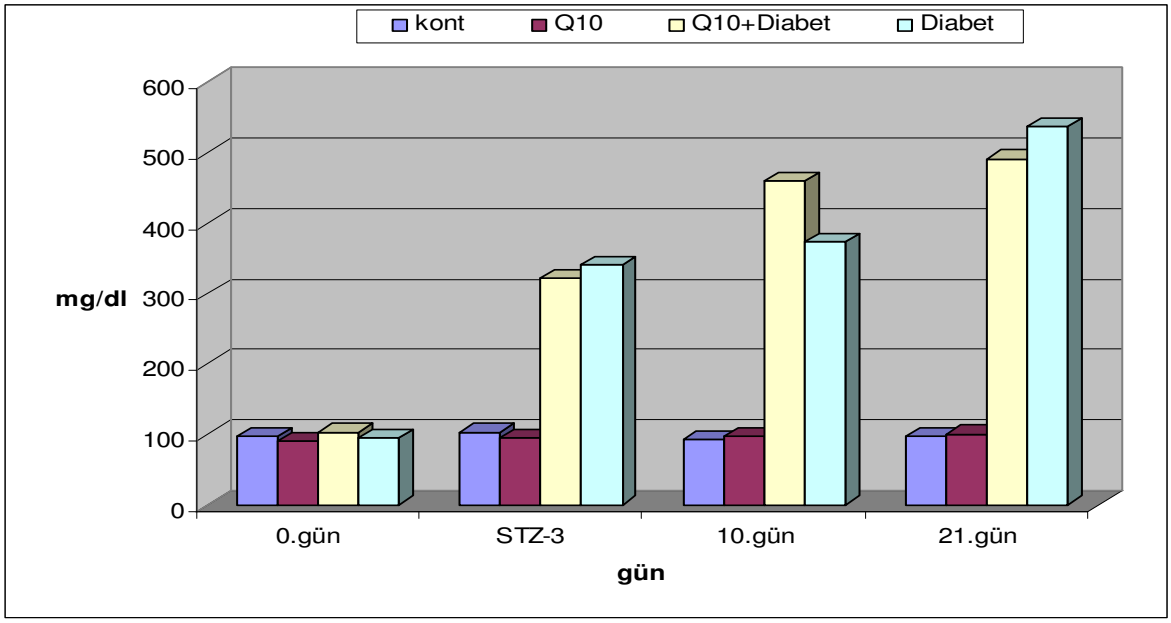
	Başlangıç 0. Gün		**STZ uygulama Sonrası 3. Günü**		**Denemenin 10.Günü**		**Denemenin 21.Günü**		**P Değeri**
Gruplar	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	
Kontrol	7	97 ± 3.2	7	102 ± 4.2^{a}	7	93 ± 2.8^{a}	7	97 ± 2.2^{a}	p>0.05
Q10	7	90 ± 4.0	7	95 ± 3.0^{a}	7	97 ± 2.7^{a}	7	101 ± 2.9^{a}	p>0.05
Q10+ Diabet	8	103 ± 2.3^{A}	8	323 ± 16.2^{bB}	5	461 ± 35.7^{bC}	5	492 ± 20.5^{bC}	p<0.01
Diabet	9	94 ±2.5^{A}	8	341 ± 22.5^{bB}	7	374 ± 25.2^{cB}	7	538 ± 12.7^{bC}	p<0.001
pDeğeri	p>0.05		p<0.001		p<0.001		p<0.001		

*Aynı günde farklı gruplar arasındaki istatistik önem küçük harflerle verilmiştir.

**Aynı grubun farklı günler arasındaki istatistik önem büyük harflerle verilmiştir.

Ratların denemeye başlangıç kan şeker düzeyleri kontrol ve Q10 gruplarında sırasıyla 97 ± 3.2 mg/dl; 90 ± 4.0 mg/dl; Q10+Diabet ve Diabet gruplarında ise 103 ± 2.3 mg/dl ve 94 ± 2.5 mg/dl olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır (p>0.05). STZ uygulama sonrası diabetli grupta 341 ± 22.5 mg/dl, Q10+diabet grubunda ise 323 ± 16.2 mg/dl şeklindedir. AKŞ düzeyleri istatistik olarak önemli bir artış göstermiştir (p<0.01). Diabet ve Q10+diabet gruplarda denemenin 10. gününde de AKŞ düzeylerindeki artış

devam etmiş ve deneme sonunda sonunda sırasıyla 538 ± 12.7 mg/dl ve 492 ± 20.5 mg/dl olarak ölçülmüştür. Ve değerler istatistik önem taşımaktadır ($p<0.001$). Kontrol ve Q10 gruplarında ise deneme boyunca AKŞ düzeylerinde istatistiksel önemde bir fark gözlenmemiştir($p>0.05$)(Çizelge 3.1.).



Şekil 9. Deneme boyunca rat gruplarının açlık kan şeker düzeyleri.

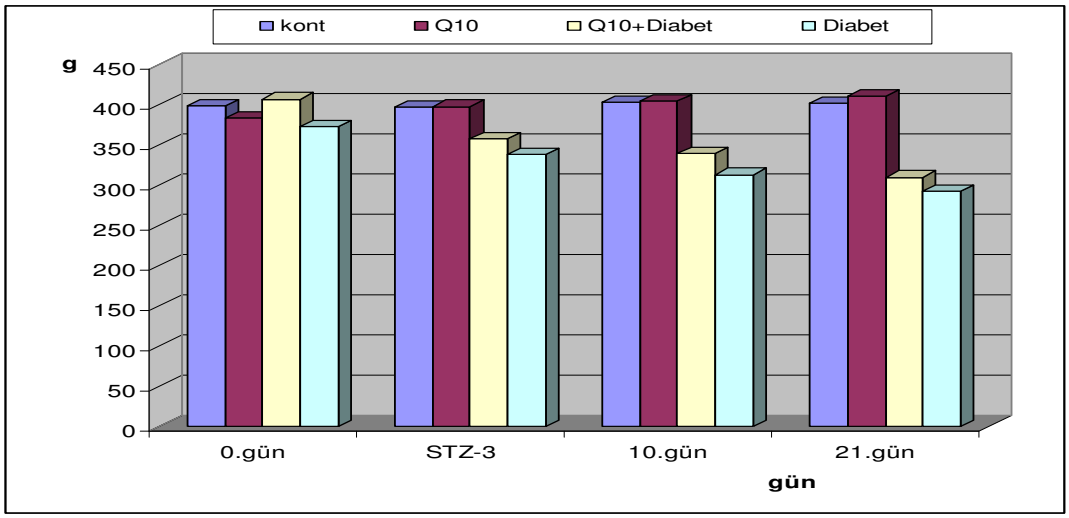
Çizelge 3.2. Deneme boyunca rat gruplarının canlı ağırlık düzeyleri (g)

	Başlangıç 0. Gün		**STZ uygulama Sonrası 3. Günü**		**Denemenin 10.Günü**		**Denemenin 21.Günü**		**P Değeri**
Gruplar	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	
Kontrol	7	399 ±10.1	7	397 ± 10.1 ^{a}	7	403 ± 9.9 ^{a}	7	402 ± 11.8 ^{a}	p>0.01
Q10	7	384 ± 12.2 ^{A}	7	398 ± 14.4 ^{aA}	7	405 ± 15.4 ^{aB}	7	411 ± 15.1 ^{aB}	p<0.01
Q10+ Diabet	8	407 ± 14.4 ^{A}	8	358 ± 13.2 ^{bB}	5	340 ±15.3 ^{bB}	5	310 ±11.9 ^{bC}	p<0.01
Diabet	9	373 ± 11.0 ^{A}	8	338 ± 12.4 ^{bB}	7	313 ±12.2 ^{bC}	7	293 ± 12.9 ^{bC}	P<0.001
pDeğeri		p>0.01		P<0.01		p<0.01		p<0.001	

*Aynı günde farklı gruplar arasındaki istatistik önem küçük harflerle verilmiştir.

**Aynı grubun farklı günler arasındaki istatistik önem büyük harflerle verilmiştir.

Ratların denemeye başlama canlı ağırlıkları kontrol ve Q10 gruplarında sırasıyla 399 ± 10.1 g; 384 ± 12.2 g; Q10+Daibetli ve Diabetli gruplarda ise 407 ± 14.4g; 373 ± 11.0 g olarak ölçülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir ($p>0.01$). Kontrol ve Q10 grupların deneme boyunca canlı ağırlıklarında önemli bir artış olmamıştır. Diabet ve Q10+diabet gruplarında ise diabet oluşumunu takiben kilo kayıpları gözlenmiştir. Deneme sonunda Q10+diabetli 'li grupta ortalama 100 g'lık bir kilo kaybı görülürken, diabetli grupta ortalama 80g'lık bir kilo kaybı görülmüştür ($p<0.001$). Deneme gruplarında AKŞ düzeylerindeki artışa paralel, canlı ağırlıklarda düşme görülmüştür(Çizelge 3.2).



Şekil 10. Deneme boyunca rat gruplarında canlı ağırlık değişimleri.

Kontrol, Q10, Q10+diabet ve diabetli ratlara ait plazma MDA sonuçları sırasıyla 8.8 ± 0.5 nmol/ml; 8.4 ± 0.5 nmol/ml; 7.9 ± 1.1 nmol/ml ve 8.0 ± 0.9 nmol/ml olarak ölçülmüştür. MDA düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır.

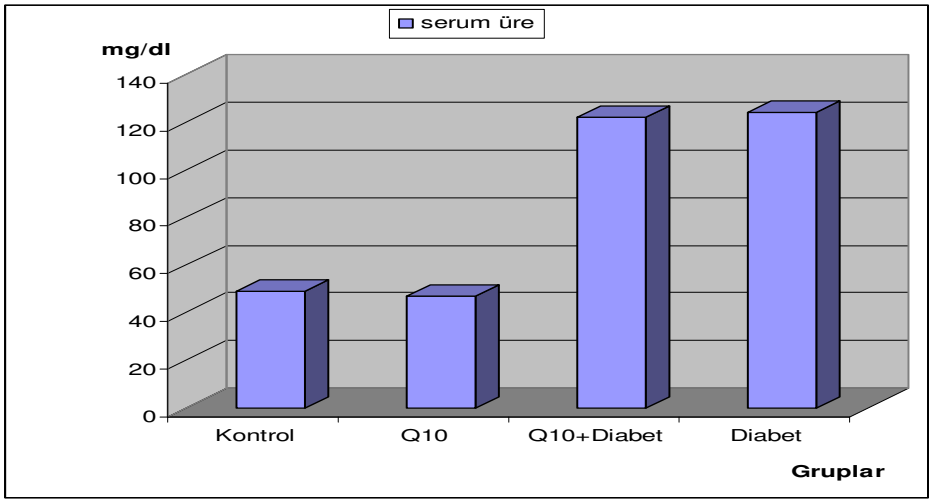
Serum insulin düzeyleri ise kontrol, Q10, Q10+diabet ve diabetli ratlarda ortalama olarak sırasıyla 6.2 ± 0.3; 6.0 ± 0.3; 5.6 ± 0.2 ve 7.9 ± 2.1 µU/ml olarak bulunmuştur. İstatistiksel fark bulunmamakla beraber diabetli grupta ortalama değer daha yüksek tespit edilmiştir (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. Rat gruplarına ait ölçülen biyokimyasal parametrelerin ortalamaları.

	Kontrol		Q10		Q10+Diabet		Diabet	
Parametreler	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx
MDA (nmol/ml)	7	8.8 ± 0.5	7	8.4 ± 0.5	5	7.9 ± 1.1	7	8.0 ±0.9
İnsulin (IU/ml)	7	6.2 ± 0.3	7	6.0 ± 0.3	5	5.6 ± 0.2	7	7.9 ± 2.1
Üre (mg/dl)**	7	49 ± 2.0 [a]	7	47 ± 2.2 [a]	5	122 ± 7.8 [b]	6	124 ± 10.4 [b]
Kreatinin (mg/dl)	7	0.7 ± 0.03	7	0.7 ± 0.03	5	0.6 ± 0.03	6	0.7 ± 0.04

**: p<0.001

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek açısından serum üre ve kreatinin düzeyleri de ölçülmüştür. Serum kreatinin değerlerinde istatistik bir fark bulunmazken, serum üre düzeyleri diabetli ve Q10+diabet grubunda istatistiksel olarak kontrol ve Q10 grubuna göre önemli farklılıklar göstermiştir(p<0.001)(Çizelge3.3.).



Şekil 11. Rat gruplarının serum üre düzeyleri.

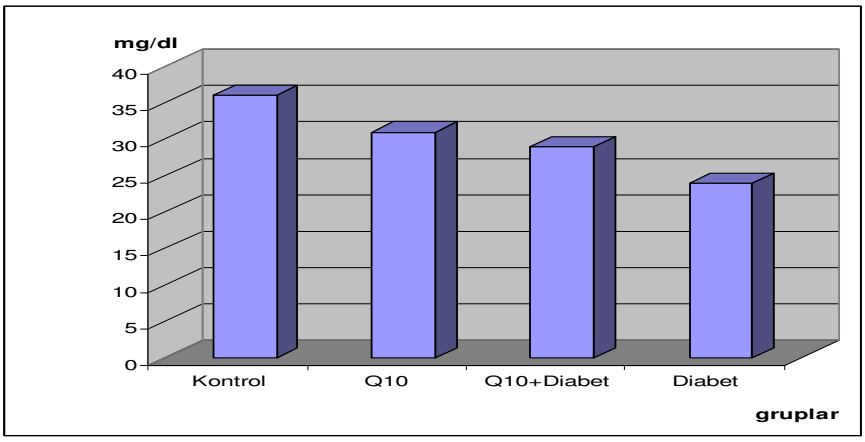
Ratların lipid profilinde ise, kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubu kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeyleri sırasıyla 64 ± 1.9; 40 ± 7.2; 36 ± 2.4 ve 20 ± 2.2 mg/dl olarak bulunmuştur. Q10 gubunun lipid profili ise sırasıyla 55 ± 2.2; 39 ± 9.5; 31 ± 1.1 ve 16 ± 2.9 mg/dl; Q10+Diabet grubunun sırasıyla 56 ± 5.9; 54 ± 29.5; 29 ± 2.1 ve 16 ± 1.2 mg/dl; Diabetli grubun ise 45 ± 2.9; 26 ± 5.1; 24 ± 1.9 ve 16 ± 3.8 mg/dl olarak bulunmuştur(Çizelge3.3.).

Çizelge 3.4. Rat gruplarına ait serum lipid profili.

	Kontrol		**Q10**		**Q10+Diabet**		**Diabet**	
Parametreler	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx
Kolestrol (mg/dl)	7	43 ± 2.2	7	48 ± 2.6	5	55 ± 4.5	7	49 ± 4.1
Trigliserid (mg/dl)	7	40 ± 7.2	7	39 ± 9.5	5	54 ± 29.5	7	26 ± 5.1
HDL-C (mg/dl)*	7	36 ± 2.4 [a]	7	31 ± 1.1 [a]	5	29 ± 2.1 [a]	7	24 ± 1.9 [b]
LDL-C (mg/dl)	7	20 ± 2.2	7	16 ± 2.9	5	16 ± 1.2	7	16 ± 3.8

***: p<0.05**

Diabetli grupta serum HDL-C değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur(p<0.05).



Şekil 12. Rat gruplarının serum HDL-C düzeyleri ortalamaları.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada Diabetes mellitus'da koenzim Q10'un serum lipid profili ve plazma MDA düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. Diabette etkilenen organlardan biri olan böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla da serum üre ve kreatinin değerleri incelenmiştir. Kan şeker düzeyindeki değişimlerle diyabet tanısı ortaya konularak, serum insulin miktarlarına da bakılmıştır.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek açısından serum üre ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Serum kreatinin değerlerinde istatistik bir fark bulunmazken, serum üre düzeyleri diabetli ve Q10+diabet grubunda istatistiksel olarak kontrol ve Q10 grubuna göre önemli farklılıklar göstermiştir. Canlı ağırlık kayıplarıyla uyumlu olarak üre değerlerindeki artış, glukozun enerji için kullanılamaması sonucunda organizmanın enerji için vücut proteinlerini kullanması sonucu şekillenmiştir. Kreatinin düzeylerinde bir artışın olmaması, üre düzeyindeki artışın böbrek bozuklukları ile ilgili olmadığını göstermektedir.

Diabet, hayati komplikasyonları olan bir hastalıktır. Komplikasyonların oluşmasında oksidatif stresin ve kan glukoz düzeyinin stabil tutulamamasının büyük etkisi vardır. Bu nedenle antioksidan savunma sistemi özellikle kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmada oldukça etkilidir. Kan şekeri yüksekliği ve yetersiz kan dolaşımı zaman içinde kalbe, beyine, bacaklara, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar vererek iskemik kalp hastalığına, kalp yetmezliğine, felçlere, bacak kramplarına, görme bozukluğuna, böbrek yetmezliğine, sinirlerin harabiyetine (nöropati) ve deri lezyonlarına neden olur (Reaven, 1988).

Georg ve Ludvik (2000)'in yaptıkları araştırmada diabetik hastalardaki kardiyovasküler hastalıkların artışı incelenmiş ve bu komplikasyonların oldukça yaygın olduğu bulunmuştur. Diabetli 202 hastada yapılan araştırmada majör koroner bozulmaların oranı %63 olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların %55'i

kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşıdığı ve diabetli hastalarda komplikasyonların ne kadar yaygın olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif Stres:

Amerika'da yapılan bir çalışma diabetin oluşturduğu bir durum olan ketozisin oksijen radikalleri oluşumuna yol açtığını ileri sürmektedir. Bunun sonucu olarak fosfotidilserin molekülleri lipid bilayer zar tabakasından çıkarlar ve hücreyi apoptoza götürürler. Daha sonra monositlerin endotelyuma adezyonunu sağlanır ve arterosklerozisin oluşumu için gerekli koşullar sağlanmış olur. Ketoasitlerin oluşturduğu süperoksit radikali (O_2) seviyelerine bakılmıştır. Elde edilen verilere göre Asetoasetat, β- hidroksibütirata göre daha fazla süperoksit radikali oluşturma yeteneğindedir. Oluşan süperoksit radikalleri süperoksit dismutaz enzimi (SOD) ile azaltılmaktadır. Diabetle oluşan ketoasitlerin oksidatif stres yaratabileceği bu şekilde gösterilmektedir. Ve antioksidan enzimlerin bu etkiyi azaltmadaki görevi açıkça görülmektedir (Jain ve ark., 2001).

Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada diabette oluşan serbest radikallerin koroner arter hastalığına (CAD: coronary artery disease) yol açtığı belirlenmiştir. Dolaşımla ilgili hastalıkların diabetli olanlarda diabetli olmayanlara göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışılan hastalarda diabetli hastalarda bulunan lipit peroksit oranı sağlıklı ve sadece koroner hastalığa sahip olanlardan daha fazla oluğu bulunmuştur. Çalışılan 50 - 84 yaş arası 595 hastanın %11,7'si diabetli, %12,1'i CAD'li olduğu bulunmuştur. Diabetli hastaların da üçte biri CAD'ya sahiptir. Bu hastaların plazmalarındaki antioksidan vitamin seviyeleri (vitamin C, E ve A) ölçülmüş ve en az seviyede, iki hastalığa birden sahip olanlarda bulunmuştur. Buna dayanarak glukoz intoleransının diyetle az miktarda vitamin C ve E alınmasından etkilendiği düşünülmüş. Bu hastaların beslenme alışkanlıklarına bakılarak gerçekten de bu vitaminleri az miktarda aldıkları görülmüştür. Bu sonuçlar gösteriyor ki serbest radikallerin oluşumuyla meydana gelen oksidatif stres diabetin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır Çalışmada

diabet süresini uzun dönemde olması sonuçların daha net görülmesini sağlamış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Rastogi ve Singh, 2001).

Çalışmada tip 2 diabetli hastalarda oksidatif stresin oluşumuna bir kanıt olarak lipit hidroperoksit ürünlerinin oluşumuna bakılmıştır. Tip 2 diabetli hastalarda lipit hidroperoksit ürünlerinin artışı gözlemlenmiştir. Bu da bu hastalarda oksidatif stress varlığının bir kanıtıdır. Buna karşılık plazma glutatyon konsantrasyonun sağlıklı ve diabetli bireylerde aynı olması hücrelerde artan oksidatif strese karşı antioksidanlarda artış olmadığını ve eksojen olarak antioksidan verilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmada Tip 2 diabetlilerde hastalarda oksidatif stresin daha fazla olması sebebiyle Tip 2 diabetlilerin kullanılması stresin gösterilmesinde etkili olmuştur (Nuttall ve ark.,1999).

MDA:

Pankreasta oksidatif stresin yarattığı hasarı araştıran çalışmada plazma MDA düzeyleri incelenmiş. Kontrol grubu MDA düzeyleri (nmol/ml) 7.gün 4.79; 14.gün 5.48 bulunurken çalışma grubunda 7.gün 5.81; 14.gün 5.63 bulunmuş ve sonuçlar istatistik olarak anlamlıdır. Ve pankreasta oluşan oksidatif stres gösterilmiştir (Gökalp ve ark., 2005).

Çalışmamızda, Kontrol, Q10, Q10+diabet ve diabetli ratlara ait plazma MDA sonuçları sırasıyla 8.8 ± 0.5 nmol/ml; 8.4 ± 0.5 nmol/ml; 7.9 ± 1.1 nmol/ml ve 8.0 ± 0.9 nmol/ml olarak ölçülmüştür. MDA düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır.

Evcimen ve ark.'nın (2004) yaptığı çalışmada streptozotosin uygulanmış 16- 18 haftalık ratları Vitamin E katılmış yemle besleyerek diabette oluşan oksidatif stresin antioksidan ile azaltılabilineceğini incelemişler ve ratların kan şekerleri ve plazma MDA düzeylerine bakmışlar. Kontrol grubunun kan şekeri düzeyleri (mg/dl) normal ve vitamin E ilaveli sırasıyla; 111,00 ± 3.50, 105 ± 1.72 ve diabetli

grubun normal ve vitamin E ilaveli kan şekerleri sırasıyla; 515,67 ± 21,17, 197,17 ± 10,36 bulunmuştur. Vitamin E ilaveli diabetli grubun kan şekeri düzeylerinde azalma gözlenmiş ve istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur. Plazma MDA düzeyleri (U/mg/mg protein) ise kontrol grubunda normal ve vitamin E ilaveli sırasıyla; 0,40 ± 0,019, 0,33 ± 0,040 ve diabetli grupta normal ve vitamin E ilaveli sırasıyla; 1,38± 0,166, 0.48 ± 0,066 bulunmuş. Plazma MDA düzeylerinde de azalma gözlenmiş ve istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada da diabetle oluşan oksidatif stres gösterilmiş ve antioksidan savunma sisteminin oluşan bu strese karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan ratların daha küçük yaşta olması ve kullanılan antioksidanın vitamin E olması sebebiyle sonuçlar daha olumlu yönde bulunmuş olabilir.

Lipid Profili:

Ratların lipid profilinde ise, kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubu kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeyleri sırasıyla 43 ± 2.2; 40 ± 7.2; 36 ± 2.4 ve 20 ± 2.2 mg/dl olarak bulunmuştur. Q10 grubunun sırasıyla 48 ± 2.6; 39 ± 9.5; 31 ± 1.1 ve 16 ± 2.9 mg/dl; Q10+diabet grubunun 55 ± 4.5; 54 ± 29.5; 29 ± 2.1 ve 16 ± 1.2 mg/dl; diabetli grubun ise 49 ± 4.1; 26 ± 5.1; 24 ± 1.9 ve 16 ± 3.8 mg/dl olarak bulunmuştur. MDA ve lipid profilinde farklılıkların istatistiksel önemde olmaması Q10 ‘nin lipid içerisinde verilmesi ve diabet olmayan gruplara da Plasebo olarak lipid verilmesinden kaynaklanabilir.

HDL-C düzeyleri diabetli grupta istatiksel olarak önemli düzeyde ($p<0.05$) düşük bulunmuştur. Q10+Diabetli grupta ise istatistiksel bir fark bulunmamıştır. “The Arterial Disase Mulple İntervention Trial”(2000) 468 kişi üzerinde yaptığı araştırmada 125’i diabetli ve periferal arteriyal bozukluğu olan hastalara niasin verilerek 60 hafta incelenmiş. Niasin, HDL- C düşürücü etkisi olduğundan seçilmiştir. Diabetli grubun total kolesterol, LDL-C, HDL- C, TG, Glukoz düzeyleri sırasıyla (mg/dl); 212 ± 31, 136 ± 27, 39 ± 9, 185 ± 90, 168 ± 59 şeklinde iken

Kontrol grubunda 214 ± 28, 138 ± 25, 42 ± 12, 173 ± 82, 95 ± 16 bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi diabetli grupta LDL-C kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Oksidatif stresin varlığı araştırılan çalışmada (Monnier ve ark, 2006) 21 Tip 2 diabetli hasta ile aynı yaş ve cinsiyette 21 sağlıklı kişi karşılaştırılmıştır. Diabetli grupta Total kolesterol, TG, HDL-C, LDL-C, Kreatinin (mg/dl) düzeyleri sırasıyla 205 ± 31; 168 ± 88; 54 ± 39; 108 ± 39; 1,0 ± 0,3 iken Kontrol grubunda değerler sırasıyla 216 ± 23; 98 ± 62; 60 ± 16; 132 ± 23 ve 0,8 ± 0,2 bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi HDL-C ve LDL-C değerleri diabetli gruplarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada oksidatif stresin varlığını göstermek amacıyla iyi tanımlanmış bir oksidatif stres belirteci olan serbest 8-izo prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyine bakılmıştır. Ve diabetli hastalarda (482 ± 206 pg/mg) kontrol grubuna göre (285 ± 85) daha yüksek bulunmuştur ve oksidatif stresin varlığı kanıtlanmıştır. Çalışmada Tip 2 diabetlilerin kullanılması ve şeker düzeyinin kontrol altında tutulması kolesterol değerlerinde düşmeye sebep olmuş olabilir. Ayrıca yine Tip 2 diabetlilerde oksidatif stresin fazla olması prosroglandin düzeylerinde artmaya neden olmuş olabilir.

Gianluca ve ark. (2003)'nın çalışmasında 18 Tip 1 diabetli hasta ile 15 normal kişilerin lipid profilleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında Tip1 DM'de total kolesterol (mmol/l) 4.97 ± 0.24 iken kontrol grubunda (mmol/l) 4.45 ± 0.13 bulunmuştur. Ayrıca HDL-C Tip1 DM'de (mmol/l) 1.72 ± 0.11 iken kontrol (mmol/l) 1.28 ± 0.06 bulunmuştur. Aynı şekilde çalışmamıza paralel olarak LDL-C de Tip 1 DM hastalarında yüksek iken, 2.86 ± 0.26 (mmol/l) kontrolde daha düşüktür, 2.81 ± 0.14 (mmol/l). Diğer yandan bu çalışmada serum insülin düzeylerine de bakılmış ve Tip 1 DM'de (pmol/l) 417 ± 25 iken normalde (pmol/l) 367 ± 13 bulunmuştur. Çalışmada Tip 1 diabetli hastalarda kolesterol değerleri yükselmiş ve serum insülin düzeyinde artma gözlenmiştir. Bu çalışmada süre (5-6 yıl) uzun tutulduğundan sonuçlar net olarak gözlenmiştir. Ayrıca diabetlilerin insülin kullanması kolesterol ve insülin düzeylerinde düşmeye sebep olmuş olabilir.

Valabhji ve Elkeles (2001)'in yaptığı araştırmada 78 Tip 1 diabetli hasta 3 ay süre ile aynı şekilde beslenmiş ve insülin tedavisi ugulanmıştır. 3 ayın sonunda hastalar glisemik kontrol altına alınmasına rağmen LDL kolesterolün yüksek kaldığı bulunmuştur. Ayrıca LDL bağlantılı lipid oksidasyon ürünlerinin (tiyobarbütirik asitin reaktif ürünleri, TBARS) arttığı da gözlenmiştir. Ve bu sonuçların Tip 1 diabetli hastalarda yoğun oksidatif stres olduğu ve Tip 1 diabetli hastalarda antioksidan tedavinin olması gerektiği kanısına varılmıştır.

Palm ve ark'nın (2001) streptozotosin uygulanmış ratlarda yaptığı çalışmada kan glukoz düzeyleri ile vücut ağırlığına bakılmış. Kontrol grubunun kan şekeri (mM) ve vücut ağırlığı (g) sırasıyla 6,0 ± 0,2; 318 ± 9 iken diabetli grubun 4, 5 ve 6. haftada kan şekerleri sırasıyla 24,5 ± 1,2; 25,7 ± 0,7; 26,8 ± 1,0 şeklinde artış gösterirken vücut ağırlıkları 4, 5 ve 6. haftada sırasıyla 272 ± 6; 269 ± 6; 246 ± 9 olarak bulunmuş ve kan şekerinin tersine azalma göstermektedir. Bu azalma istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalşmamıza benzer şekilde diabetli ratlarda kan şekerinin yükselmesine paralel vücut ağırlığında düşme gözlenmiştir.

İnsülin:

Serum insulin düzeyleri kontrol, Q10, Q10+diabet ve diabetli ratlarda ortalama olarak sırasıyla 6,2 ± 0.3; 6.0 ± 0.3; 5.6 ± 0.2 ve 7,9 ± 2.1 µU/ml olarak bulunmuştur. İstatistiksel fark bulunmamakla beraber diabetli grupta ortalama değer daha yüksek tesbit edilmiştir. Diabetli grupta yüksek serum insulinine karşılık hipergliseminin olması, insulin yetersizliğinden çok organizmanın insuline duyarsızlığı sonucu olabilir.

Rui ve ark.'nın (2004) Tip 2 diabetli hastalarda yapılan çalışmada diabetli hastaların insulin düzeyleri (µU/ml) 13,9 ± 0.54 iken kontrol grubunda 9.4 ± 0,34 bulunmuştur ve istatistik olarak anlamlıdır. Bu çalışmada Tip 2 diabetlilerin

kullanılması ve dışardan insülin alınmaması çalışma grubundaki insülin düzeylerinin daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Streptozotosin uygulamasından sonra diabet oluşan ratlarda deneme boyunca 3 hafta süreyle polifaji, polidipsi, poliüri ve stabil hiperglisemi gözlenmiştir. Diabetli ratlarda gözlenen bu klinik bulgular diabetin klinik bulguları ile uyumludur.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetli grupların AKŞ düzeylerindeki artışa paralel, canlı ağırlıklarda düşme görülmüştür. Diabet ve Q10+diabet gruplarında diabet oluşumunu takiben gözlenen kilo kayıpları, Q10 verilen diabetli ratlarda diabetlilere göre daha az olmuştur.

Q10 verilen diabetli grubun HDL kolesterolü Diabetli gruba göre daha az düşme göstermiştir.

Streptozotosin uygulamasından sonra diabet oluşan ratlarda deneme boyunca 3 hafta süreyle polifaji, polidipsi, poliüri ve stabil hiperglisemi gözlenmiştir. Diabetli ratlarda gözlenen bu klinik bulgular diabetin klinik bulguları ile uyum göstermiştir.

Diabetli gruplarda üre değerlerindeki artış, glukozun enerji için kullanılamaması sonucunda organizmanın enerji için vucut proteinlerini kullanması sonucu şekillenmiştir. Kreatinin düzeylerinde bir artışın olmaması, üre düzeyindeki artışın böbrek bozuklukları ile ilgili olmadığını göstermektedir.

Sonuçta STZ ile oluşturulan diabette Q10 verilmesinin kan şekeri ve serum insülin düzeylerinin düzenlenmesinde bir etkisi gözlenmemekle birlikte, Q10 verilen grupta canlı ağırlık kaybının daha az olması ve iyi kolestrol olarak nitelenen HDL kolesterol değerlerinin daha yüksek bulunması diabette koenzimQ10 kullanımının olumlu etkileri olarak değerlendirilebilir. Serum MDA düzeylerindeki değişimlerin tesbiti için ise daha uzun süreli çalışmalara gereksinim olduğu görülmüştür.

ÖZET

Streptozotosin ile deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda koenzim Q10'un bazı kan parametrelerine etkileri

Diabet bir metabolizma hastalığıdır. Diabetlilerde pankreas çok az insülin üretir veya hiç üretmez ya da üretilen insüline hücreden yanıt gelmez. Kanda glukoz artar.

Koenzim Q10 oksidatif fosforilasyonda elektron taşıyıcı görevi olan vitamin benzeri bir maddedir. Koenzim Q10'un redükte formu, hidrokinon (ubiqinol denir) potansiyel lipofilik bir antioksidandır.

Diabette oluşan oksidatif strese karşı koenzim Q10'un antioksidan etkisinin izlendiği bu çalışmada serum lipid profili ve plazma MDA düzeylerindeki değişime bakılması amaçlanmıştır. Diabette etkilenen organlardan biri olan böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla serum üre ve kreatinin değerleri incelenmiştir. Kan şeker düzeyindeki değişimlerle diyabet tanısı ortaya konularak, serum insulin miktarlarına da bakılmıştır.

Bu çalışmada 31 rat kullanılmıştır ve ratlar 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu, 7 ratdan oluşmuştur ve 3 haftalık deneme boyunca standart yemle beslenmiştir. Q10 grubu da yine 7 ratdan oluşmuştur ve deneme boyunca standart yemle beslemenin yanında 10mg/ml sıvı yağ konsantrasyonundaki CoQ10 her gün sonda ile doğrudan midelerine verilmiştir. Diabet grubundaki hayvanlara diabet oluşturmak için streptozotosin 65mg/kg canlı ağırlık hesabı tek doz enjeksiyonu intraperitonal verilmiştir. Diabet + Q10 grubunda, CoQ10 ile birlikte hayvanlara diabet oluşturmak için streptozotosin 65mg/kg canlı ağırlık hesabı tek doz enjeksiyonu ile intraperitonal verilmiştir. Çalışmada tüm gruplarda kanda glukoz, insülin, kolesterol, trigliserit, HDL-C,LDL-C, üre, kreatinin ve malondialdehit seviyelerine bakılmıştır.

Ratların lipid profilinde ise, kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubu kolestrol, trigiliserid, HDL-C ve LDL-C düzeyleri sırasıyla 43 ± 2.2; 40 ± 7.2; 36 ± 2.4 ve 20 ± 2.2 mg/dl olarak bulunmuştur. Q10 grubunun sırasıyla 48 ± 2.6; 39 ± 9.5; 31 ± 1.1 ve 16 ± 2.9 mg/dl; Q10+diabet grubunun 55 ± 4.5; 54 ± 29.5; 29 ± 2.1 ve 16 ± 1.2 mg/dl; diabetli grubun ise 49 ± 4.1; 26 ± 5.1; 24 ± 1.9 ve 16 ± 3.8 mg/dl olarak bulunmuştur. Serum HDL-C düzeyleri diabetli diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ($p< 0.05$).

Kontrol, Q10, Q10+diabet ve diabetli ratlara ait plazma MDA sonuçları sırasıyla 8.8 ± 0.5 nmol/ml; 8.4 ± 0.5 nmol/ml; 7.9 ± 1.1 nmol/ml ve 8.0 ± 0.9 nmol/ml olarak ölçülmüştür. MDA düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır.

Açlık kan şekerleri çalışma sonunda (21.gün) Kontrol 97 ± 2.2, Q10 101 ± 2.9, Q10+Diabet grubu 492 ± 20.5, diabet grubunda ise 538 ± 12.7 mg/dl olarak bulunmuştur ve istatistik önem taşımaktadır. ($p<0.001$).

Sonuç olarak, streptozotosin uygulamasından sonra diabet oluşan ratlarda deneme boyunca polifaji, polidipsi, poliüri ve stabil hiperglisemi gözlenmiştir. Analiz edilen parametrelerden serum üre düzeyleri diabet ve Q10+diabet gruplarında canlı ağırlık kayıplarıyla uyumlu olarak artış gözlenmiştir. Q10 verilen grupta diabetli gruba göre canlık ağırlıktaki düşme ve HDL kolesteroldeki düşme daha azdır. Q10'un diabette serum insülin ve glukoz düzeyleri üzerine bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Koenzim Q10, MDA, Lipit profili.

SUMMARY

The effects of coenzym Q10 on some blood parameters of rats with diabetes induced by streptozotocin

Diabetes is a disorder of metabolism. In people with diabetes, however, the pancreas either produces little or no insulin, or the cells do not respond appropriately to the insulin that is produced. Glucose builds up in the blood, overflows into the urine, and passes out of the body in the urine. Thus, the body loses its main source of fuel even though the blood contains large amounts of glucose.

Coenzyme Q (CoQ) is a vitamin-like substances with an essential function as an electroncarrier in oxidative phosphorylation process. CoQ10 in its reduced form as the hydroquinone (called ubiquinol) is a potent lipophilic antioxidant.

The aim of the study was to test the hypothesis that Q10 can lower blood glucose concentrations and/or diminish insulin requirements in patients with Type 1 DM and in addition to investigate whether Q10 has any impact on lipid profile, and/or the well-being of the diabetic patients. Kidney is one of the organs effected from diabetes oto determine the function of the kidneys, serum urea and creatinine levels were investigated.

Rats divided into 4 groups, control group consists 7 rats. All rats were fed with standart rodent feed throughout the study. Q10 group consists of 7 rats. Besides standart feed this group were fed with Q10 in the concentration of 10 ng/ml oil through gavage. In diabetes group 65 mg/kg STZ administered by intraperitoneal injection. In diabetes+Q10 group, besides daily Q10 a single dose of 65 mg/kg STZ administrate intraperitoneally. In all groups levels of glucose, insulune, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, urea, creatinine and MDA were analysed.

Lipid profile of rats, cholestrol, trigilyseride, HDL-C and LDL-C levels were analysed. Control group is cholestrol, trygilyserid, HDL-C and LDL-C levels were 43 ± 2.2; 40 ± 7.2; 36 ± 2.4 and 20 ± 2.2 mg/dl. Q10 group's were 48 ± 2.6; 39 ± 9.5; 31 ± 1.1 and 16 ± 2.9 mg/dl; Q10+diabetes group's were 55 ± 4.5; 54 ± 29.5; 29 ± 2.1 and 16 ± 1.2 mg/dl; diabetes group's were 49 ± 4.1; 26 ± 5.1; 24 ± 1.9 and 16 ± 3.8 mg/dl. The diabetic groups HDL-C levels were lower than other groups.

The MDA levels of Control, Q10, Q10+diabetes and diabetes group were 8.8 ± 0.5 nmol/ml; 8.4 ± 0.5 nmol/ml; 7.9 ± 1.1 nmol/ml and 8.0 ± 0.9 nmol/ml. There is no differences between groups of MDA levels.

The end of the study (21.day) blood glucose levels were control group 97 ± 2.2, Q10 group 101 ± 2.9, Q10+Diabetes gruop 492 ± 20.5, diabetes group 538 ± 12.7 ($p<0.001$).

As conclusion, after administration of STZ in diabetic rats throught the study the clinical signs of poliphagia, polydypsia, polyuria and stable hyperglycemia were observed. In diabet and diabet+Q10 groups the parameters of urea levels elevated in correlation with loss of body weights. In Q10 groups loss of body weigths and increases of HDL cholestrol is less than other groups. And there is no effect of serum insuline and glukoz concentration of diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, Coenzym Q10, MDA, Lipid profile.

KAYNAKLAR

Anonim (2006). Oksidatif stres.
Erişim adresi: http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html
Erişim tarihi: 18.11.2006

Aslan R., Şekercioğlu M.R., Bayioğlu F. (1995). Serbest radikal türlerin mebran lipit peroksidasyonuna etkileri ve hücresel antioksidan savunma. Sağlık Bil.Derg. 2:137-142.

Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Illmer T, Luther T, Berentshtein E, Tritschler H, Muller M, Wahl P, Ziegler R and Nawroth PP (1997) Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. Diabetes 46(9), 1481-1490.

Byung P.Y. (1994). Celular defenses aganist damage from reactive species. Phisiogical reviews.74(1) : 139-172.

Campbell PJ, Carlson MG. (1993). Impact of obesity on insulin action in NIDDM. Diabetes; 42: 405-10.

Castelli WP. (1992) Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am J Cardiology; 70 (Suppl): 3H–9H.

Chapman P.F., Atkins C.M., Allan M.T., Haley J.E. (1992). İnhibition of nitric oxide synthesis impairs two different from learning. Neuroreport. 3(7) :70-567.

Cheung, C.C.C., Zheng, G.J., Li, a.M.Y., Richardson, B.J., Lam, P.K.S. (2001).Relationship between tissue concentrations of polycylic aromatic

hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, Perna viridis. Aquatic Toxicol. 52, 189-203.

Chiu D., Kuypers F., Lubın B.(1989) Lipit peroxidation in human red cells, Seminars Hematol, 26(4): 257-276.

Crane, F.L., (1964). The Coenzyme Q Group (Ubiquinones), Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids; 7(2):267-289.

Crane, F.L., (2001). Biochemical Functions of Coenzyme Q10, Journal of the American College of Nutrition; 20(6): 591–598.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. (1997). Phatogenesis of NIDDM. In Albert, KGMM, Zimmet P., DeFronzo RA, eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd Edn. Chichester: John Wiley: pp 635-712.

De Vegt F, Dekker JM, Stehovner CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. (1997). The 1997, American Diabetes Association criteria versus the 1985 WHO criteria fort he diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn study. Diabetes care; 21:1686-1690.

Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, İlkova H (2002) Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism, 51(10), 1360-1362.

Donaldson, D. (2000). Cytochrome P 450 Enzymes. The Journal of The Royal Society for the Promotion of Health, 120: 150-151

Dowse GK, Zimmet PZ. (1992). A model protocol for a diabetes and other noncommunicable disease survey. WHO Statistics Quarterly 45: 360-369.

Durrington PN. (1998) Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. Atherosclerosis.; 141 Suppl 1: S57-S62.

Erikson KF, Lindegärde F. (1991). Prevention of Type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise. Diabetologia; 34: 891-98.

Eidland A, Sebekova K, Schinzel R (2001) Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. American Journal of Kidney Diseases 38 (4), S100-106.

Ersoy, E., Bayşu, N. (1986). Biyokimya. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi. Yayın No: 408: 465-466, Ankara.

Evcimen D.N, Ulusu N.N, Karasu Ç, Doğru B. (2004). Streptozotocin- ınduced Diabetic Rat Brain Microsomes. Effect of Vitamin E. Gen. Physiol. Biophsys.23,347-355.

Fantl W.J., Johnson D.E., Wiliams L.T. (1993). Signaling by receptor tyrosine kinases. Annu.Rev.Biochem.62:453-481.

Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS (1972): Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, Clin Chem;18:499-502.

Georg P, Ludvik B. (2000) Lipids and Diabetes. Journal of Clinicol and Basic Cardiology 3: 159-162.

Gianluca P, Guido L, Massimo D, Lucia P.S, Paola M, Francesso C, Alberto S, Alessandro M ve Livio L. (2003) Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients wiyh type 1 diabetes. Am J. Physiol Endocrinol Metab. 285:1174-1181.

Giardino I, Edelstein D, Brownlee M (1996) Bcl-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. The Journal of Clinical Investigation 97(6), 1422-1428.

Gökalp O, Karakoyun İ, Kaleli S, Özer M.K, Gültekin F. (2005) Chloropyrifos ethyl'in rat pankreası üzerine etkisi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 12(4)/ 19-22.

Gözükara, E.M. (1997). Biyokimya 2. İstanbul: Tayf Ofset Matbaası.633.

Grundy SM. (1997) Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Circulation; 97: 1029–36.

Gümrükçüoğlu,A. (2006). Serbest radikaller.
Erişim adresi: http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm
Erişim tarihi: 23.12.2006

Gümüşçü Karahan E., Özesmi Ç., Süer C., Gölgeli A., Dolu N. (2005) .The Effects of Hyperglycemia on Evoked Potentials in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 14(3) 171-176.

Harris M.I. (1998). Diabetes in america: epidemiology and scope of the problem. Diabetes Care suppl. 21(3): C11-C14.

Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glıcose and glucose tolerance in US adults. Diabetes Care.21:518-524.

Hermes-Lima, M., Storey, J.M., Storey, K.B. (2000). Antioxidant Defenses and Animal Adaptation to Oxigen Availability During Enviromental stress.

Hoet JJ, Tripathy BB, Rao RH, Yajnik CS. (1996). Malnutrition and diabetes in the topics. Diabetes care; 19: 1014-17.

İteğin, M. (2006). Oksijen ve Canlılar. ,
Erişim adresi: http://www.klinikbiyokimya.com/seminer/oksijen.htm
Erişim tarihi: 25.05.2007

Jain K.S., Kannan K. (2001). Ketosis and the generation of oxygen radicals in diabetes mellitus. Louisiana State University Health Sciences Center, USA. 221-227.

Jarrett RJ, Keen H. (1976) Hyperglycaemia and diabetes mellitus. Lancet; 2: 1009–12.

Jones, T.W., Thor, H., Orrenius. S. (1986). Cellular Defense Mechanisims Aganist Toxic Substances. Arch. Toxicol.,9:259-271.

Kahn C.R. (1994). Insulin action, diabetogenes and the cause of type 2 diabetes. Diabetes. 43: 1006.

Kamularian J., Kumala P., Savalo K. (1999). Clinical autoimmune and genetic characteristic of very young children with type 1 diabetes. Diabetes care.22: 1950-5.

Kaneto Hideaki, Kajimoto Yoshitaka, Miyagawa Jun-ichiro, Matsuoka Taka-aki, Fujitani Yoshio, Umayahara Yutaka, Hanafusa Toshiaki, Matsuzawa Yuji, Yamasaki Yoshimitsu, ve Hori Masatsugu. (1999). Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes Possible Protection of Pancreatic β-Cells Against Glucose Toxicity. Diabetes 48 :2398–2406.

Kawamukai, M. (2002). Biosynthesis, Bioproduction and Novel Roles of Ubiquinone J Biosci & Bioeng; 94(6): 511-517.

King H, Rewers M. (1983). WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. D. Care16: 157-177.

Lambert P., Bingley P.J. (2006). What is the type 1 diadetes. Diabetes.(34)2: 47-51.

MacFarlane IA. (1997). Endocrine diseases and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Willians G, eds. Textbook of Diabetes. 2nd Edn. Oxford: Blackwell, pp 64.1-64 .20.

Mc Cance DR, Hanson RL, Pettit DJ, Bennet PH, Hadden DR, Knowler WC. (1997). Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? Diabetologia; 40: 247-55.

Milli Ü.H., Hazıroğlu R. Veteriner Patoloji Cilt 1.

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J, Colette C. (2006) Activation of Oxidative Stres by Acute Glucose Fluctations Compared With Substained Chronic Hyperlycemia in Patients with Type 2 Diabetes. Jama 295:1681-1687.

Murray, K.R., Mayes, P.A., Granner, P.K., Rodwel, V.W. (1993). Harper's Biochemistry. 24. Ed. Prentice-Hall International Inc.

Nauck M, Warnick GR, Rıfai N (2002): Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A Critical Assessment of Direct Measurement by Homogeneous Assays versus Calculation. Clin Chem; 48(2):236-254.

National Institute Of Diabetes And Digestive and Kidney Diseases. (2006). Diabetes Overwiev. 06-3873.

Nohl, H., Andrey, V.K., Stainek, K., Gille, L. (2001). The Multiple Functions of Coenzyme Q, Bioorganic Chemistry, 29(1): 1-13.

Noyan A. (1995). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan A.Ş. Ankara.

Nuttal S.L., Dunne F., Kendall M.J., Martin U. (1999). Age-dependent oxidative stress in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Q.J.Med. 92:33-38.

O'Byrnes, Feely J. (1990). Effects of drugs on glucose tolerance in NIDDM (part I and part II). Drugs; 40: 203-19.

Orbea, A., Fahimi, D.H. Cajaravile, M.P. (2000). Immunolocalization of four antioxidant enzymes in digestive glands of mollusks and crustaceans and fish liver. Histochem. Cell. Biol. 114: 393-404.

Palm F, Liss P, Fasching A, Hansell P, Carlsson P.O. (2001) Transient Glomerular Hyperfiltration in the Streptozotocin- Diabetic Wistar Furth Rat. Upsala J. Med. Sci. 106: 175-182.

Paul Y.B. (1994). Celular defences aganist damage from reactive oxygen species. Physiological reviews. 74: 61-139.

Pilkis S.J., Claus T.H. (1991). Hepatic gluconeogenesis / glicolysis: regulation of structure function relationships of substrate cycle enyzims. Annu.Rev.Nutr.11: 465-515.

Rastogi S.S., Singh B.R. (2001). Antioxidants, free tadical stress and diabetes. Medical Hospital Research Center, İndia.201-211.

Reaven GM. (1988). Role of İnsulin resistance in human disease. Diabetes; 37: 1595-607.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Diabetes Care; 20: 1183-97.

Rosen O.M. (1987). After insulin binds. Sci. 237 (4821):1452-1458.

Rubins HB, R.obins SJ, Collins D for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group (1996). Baseline Characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density liporotein cholesterol. Am J Cardiology 78: 572–5.

Rui J, JoAnn E.M, James B.M, Jing M, Nader R, Frank B.H. (2004) Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apperently Healty Women. Jama 291:711-717.

Seger R., Krebs E.G. (1995). The MAPK signaling cascade. FASEB J. 9:726-735.

Shepherd P.R., Wither P.J., Siddle K. (1998). Phosphoinositide 3-kinase: The key switch mechanisim in insulin signaling. Biochemistry Journal 333: 471-490.

Singal P.K., Bello-Klein A., Frahmand F., Sandhawalia V. (2001). Oxidative stress and functional defict in diabetic cardiomyopathy. Instıtute of Cardiovascular Sciences, Canada.213-220.

Snyder, J.M. (2000). Cytochrome P 450 Enzymes in Aquatic Invertebrates: Recent Advantaces and Future Directions. Aquatic Toxicology, 48: 529-547.

Stewart MW, Humpriss DB, Berrish TS, et al. (1995). Features of syndrome X in first degree relatives of NIDDM patients. D. Care18:1020-1022.

Storey, B.K. (1996). Oxidative Stress: Animal Adaptation in Nature. Brazilian Journal of Medical and Biological Reserch, 29: 1715-1733.

Sümüloğlu K, Sümbüloğlu V. (2000) Man Whitney U testi. Alındı: Biyoistatistik Hatiboğlu yayınları No:53, sayfa 53. dokuzuncu baskı, Ankara.

Şen, A., Arınç, E. (2000). Further immunochemical and biocatalytic characterization of CYP1A1 from feral leaping mullet (Liza saliens) liver microsomes. Comp. Biochem. Physiol. Part C 126: 235-244.

The Arterial Disase Mulple İntervention Trial (2000). Effect of Niacin on Lipid and Lipoprotein Levels and Glicemic Control in Patients With Diabetes and Peripheral Arterial Disease. Jama Vol-284. No.10 1264-1270.

The Lipid Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. New England Journal of Medicine 339 - 1349-1357.

Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G. (2004). Metabolism and function of coenzyme Q, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes; 1660(1-2): 171-199.

U.S. Department Of Health And Human Servıces National Institutes of Health NIH Publication (2006) No. 06–3873

Valabji J, Elkeles R.S (2001) Type 1 diabetes and ageing: does LDL oxidation mediate their associatiens with coronary heart diseases? Europan Heart Journal. 22: 2045-2047.

Vinik A.,Pittenger G., Rafaeloff R., Rosenberg L., Duguid W. (1996). Determinants of pancreatic islet cell mass. Diabetes rev.4: 235-263.

Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orcgard TJ, Robbins JA, Trarcy RP. (1998). Diabetes in older adults; comparison of 1997 America Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. Lancet; 352: 1012-1015.

Wefers, H., Sies, H. (1988). The protection by ascorbate and glutathione aginst microsomal lipid peroxidation is dependent on vitamin E. Eur. J. Biochem., 174: 353-357

Weiss S.J. (1989). Tissue destruction by neutrophills. N.Engl.J.Med. 7: 320-365.

White M.F., Kahn C.R. (1994). The insulin signaling system. Journal of Biological Chemistry1.

Who Experts Report, 1985.

Willis JA, Scott RS, Brown LJ, Forbes LV, Schmidli RS, Zimmet PZ et.al. (1996). Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult -onset diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract.; 33: 89-97.

Winston, G.W. (1991). Oxidants and Antioxidants in Aquatic Animals. Comp. Biochem. Physiol., 100C: 173-176.

Wold L.E., Muralikrishnan D., Albano C.B., Norby F.L. (2003). Insulin-like growth factor (IGF-1) supplementation prevents diabetes-induced alterations in coenzym Q9 and Q10. Acta Diabetologica. 40(2):85-91.

Yalçın, A.S. (2002). Serbest radikaller ve antioksidanlar: hastalıklarla ilişkileri ve ölçüm yöntemleri. Konferans. Ankara.

Yeğin A., Tomris Ö. (1996). Nonenzimatik Glikasyon Reaksiyonları. Biyokimya Dergisi, 21:59-72.

Yurdakul, Z. (2007). Oksijen ve canlılar.
Erişimadresi:
http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/biyokimya/seminer/OKSİDATİ%20STRES
Erişim tarihi: 30.05.2006

Yoshoiko T., Kawada K., Shimada T. (1979). Lipit peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism aganist actived-oxygen toxicity in the blood. Am.J.Obstet.Gynecol. 135: 372-376.

Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M.,et.al. (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependancy Diabetic Med; 11: 299-303.

Zilan N., Karagül H. (2002). Diabetli Köpeklerde Kan HbA_{1C} Düzeyleri. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongre Özet Kitabı, 21-22 Haziran, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

I.Bireysel Bilgiler

Ad Soyad: ÖZGE CANDAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Amasya, 14.06.1980

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Aşkabat Cad. (7. cad.) 17. sokak No:21/3 Bahçelievler Ankara GSM: 535 470 05 94, ozgesun21@yahoo.com

II.Eğitim

Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

İzmit Namık Kemal Lisesi

İzmit Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce

III.Ünvan:

Biyolog

IV. Mesleki Deneyimi:

İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı (Staj – 2002)

Özel Demet Hastanesi Laboratuvarı – Demetevler -2005

S.B. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı – Bilkent-2007

Katıldığı Seminerler: Uludağ Üniversitesi Uluslararası Multidisipliner Kanser Araştırma Sempozyumu - Bursa Uludağ (2006)

ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararları

Karar Sayısı: 2006/30	Karar Tarihi: 3 Temmuz 2006

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kuruluna Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalından gönderilen "*Streptozotosin ile Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Koenzim Q10'un Bazı Kan Parametrelerine Etkileri*" başlıklı proje değerlendirilmiştir.

Çalışmada, 180-250 g ağırlığındaki toplam 40 adet Wistar Albino rat kullanılacaktır.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesinin 13. Maddesinde belirtilen "*etik kurallara uygunluk esası*" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Yönergede belirtilen "*Araştırmacıların Sorumlulukları*" ve "*Hayvan Deneyleri ile İlgili İlkeler*" başlıkları altındaki etik kurallar saklı kalmak koşuluyla projenin hazırlanmasında "*Etik Kurul Yönergesi*" ilkelerine uyulduğuna karar verilmiştir.

Prof.Dr. Bahri Emre **Başkan**	**Prof.Dr. Öznur Poyraz** **Başkan Yardımcısı**	**Prof.Dr. Bahattin Koç** **Üye**
Doç.Dr. Ender Yarsan **Üye**	İZİNLİ **Yrd.Doç.Dr.Atilla Özgür** **Raportör**	