

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
VBY-YL-2006-0002

DENEYSEL DİABET OLUŞTURULAN RATLARDA SERUM SİALİK ASİT  
DÜZEYLERİ İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLER

Hazırlayan

Vet. Hek. Devrim KUŞÇU

Danışman

Doç. Dr. Kamil SEYREK

AYDIN-2006

**T.C**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

Veteriner Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Devrim KUŞÇU' nun hazırlamış olduğu Yüksek Lisans tezi aşağıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir. ....

<u>ADI VE SOYADI</u> :	<u>ÜNİVERSİTESİ</u> :	<u>İMZASI:</u>
Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK	Adnan Menderes Üniversitesi	.....
Prof. Dr. Ferda BELGE	Adnan Menderes Üniversitesi	.....
Doç. Dr. Kamil SEYREK	Adnan Menderes Üniversitesi	.....



Jüri Üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. M. Kamil ÖCAL  
Enstitü Müdürü

## ÖZ

Bu çalışmada 10 adet Wistar ratta streptozotosin (STZ) ile diabet oluşturuldu. Diabetli ve sağlıklı ratların serumlarında total sialik asit, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ölçüldü. Hasta hayvanlardan elde edilen veriler ile sağlıklı ratlardan elde edilen veriler arasında farklılıkların bulunup bulunmadığı araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenen parametrelerde gözlenen bu farklılığın nedenleri irdelendi. Sağlıklı ratlarda ortalama  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl olarak ölçülen serum glukoz düzeyi hasta hayvanlarda  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl olarak ölçüldü. Kontrol grubu hayvanlarda  $1558.11 \pm 289.41$  µg/ml olarak belirlenen ortalama serum total sialik asit düzeylerinin deneme grubundaki hayvanlarda ortalama  $1534.87 \pm 524.38$  µg/ml düzeyinde bulunduğu belirlendi. Kontrol grubu ratların serumlarında  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum total protein düzeyleri streptozotosin enjeksiyonu yapılan hayvanların serumlarında  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl olarak tespit edildi. Serum glukoz düzeyi referans değerleri arasında bulunan ratların serumlarında  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl olan ortalama serum albümin konsantrasyonları, serum glukoz düzeyleri diabet tanı sınırları içinde bulunan hayvanların serumlarında ortalama  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl olarak belirlendi. Sağlıklı hayvanlarda  $9.92 \pm 0.41$  mg/dl olan serum kalsiyum konsantrasyonlarının şeker hastalığı oluşturulmuş hayvanlarda  $9.75 \pm 0.51$  mg/dl düzeyine gerilediği gözlemlendi. Serum fosfor düzeyleri yönünden ise sağlıklı ve hasta hayvanların serum kalsiyum düzeylerine göre zıt bir tablo sergilediği gözlemlendi. Kontrol grubu hayvanlarda  $5.79 \pm 1.16$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum fosfor düzeylerinin deneme grubu hayvanların serumlarında bir artış göstererek  $6.84 \pm 0.60$  mg/dl' ye yükseldiği tespit edildi. Sağlıklı ve diabetli ratlar karşılaştırıldığında sağlıklı ratlarda  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl olarak tespit edilen serum trigliserit düzeylerinin hasta ratlarda  $239.70 \pm 244.46$  mg/dl olduğu gözlemlendi. Diğer yandan, sağlıklı hayvanlarda 72.40

## II

$\pm 8.69$  mg/dl olarak tespit edilen total kolesterol düzeyi hasta hayvanlarda  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl olarak belirlendi. Serum trigliserit, kolesterol ve albumin düzeylerinde kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlam bulunurken, diğler parametrelerde gözlenen farklılıklar anlamlı olmadığı gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Diabet, sialik asit, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit, kolesterol.

**ABSTRACT**

In this study serum total sialic acid, total protein, albumin, calcium, phosphor, triglyceride and cholesterol concentrations were measured in 10 diabetic rats induced by streptozotocin (STZ). Serum levels of these parameters were detected in healthy rats either. In terms of the serum concentrations of these parameters we aimed to find out whether there is any difference between healthy and diseased animals. We tried to find out the reason of the differences between the control and diabetic animals. The mean concentration of serum glucose was detected in healthy animals as  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl, while the mean serum glucose level of diseased animals was  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl. Concerning serum total sialic acid content in diabetic rats there was a moderate decrease, namely in healthy animals the mean serum total sialic acid concentration was  $1558.11 \pm 289.41$   $\mu$ g/ml, whereas the mean level of serum sialic acid in diseased animals was  $1534.87 \pm 524.38$   $\mu$ g/ml. The mean serum total protein concentration in streptozotocin administrated animals decreased from  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl to  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl. The mean albumin concentration in serum of rats with high level of glucose was  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl, while the serum levels of the same parameter was  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl. Diabet induced rats showed lower serum calcium level ( $9.75 \pm 0.51$  mg/dl) than that of control rats ( $9.92 \pm 0.41$  mg/dl). On the other hand, the mean serum phosphor level in diabetic rats ( $6.84 \pm 0.60$  mg/dl) was higher than that of non-diabetic rats ( $5.79 \pm 1.16$  mg/dl). Compared to the control animals the mean serum triglycerid level was increased from  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl to  $239.70 \pm 244.46$ . As to serum cholesterol concentrations, however, increased from  $72.40 \pm 8.69$  mg/dl to  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl.

Key words: Diabet, sialic acid, total protein, albumin, calcium, phosphor, triglyceride, cholesterol.

**ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ****Sayfa No:**

<b>Tablo 1.</b>	Diabetli ve sağlıklı ratlarda serum glukoz, sialik asit, albümin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeyleri.....	20
<b>Şekil 1.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum açlık glukoz düzeyleri.....	21
<b>Şekil 2.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum sialik asit düzeyleri.....	22
<b>Şekil 3.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum total protein düzeyleri.....	23
<b>Şekil 4.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum albumin düzeyleri.....	24
<b>Şekil 5.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum kalsiyum düzeyleri.....	25
<b>Şekil 6.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum fosfor düzeyleri.....	26
<b>Şekil 7.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum trigliserit düzeyleri.....	27
<b>Şekil 8.</b>	Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum total kolesterol düzeyleri.....	28

## İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	III
ABSTRACT.....	IV
ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ.....	VI
1. GİRİŞ.....	1
2. DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1. Diabete Mellitusun Tarihi.....	3
2.2. Diabete Mellitusun Tipleri.....	4
2.3. Diabete Mellitusun Kaynaklanan Komplikasyonların Biyokimyasal Temeli.....	8
3. SİYALİK ASİT.....	10
4. SERUM PROTEİNLERİ.....	13
4.1. Albumin.....	14
5. KAN LİPİTLERİ.....	15
6. KALSİYUM VE FOSFOR.....	16
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
7.1. İstatistiksel Analizler.....	19
8. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	20
8.1. Bulgular.....	20
8.2. Tartışma.....	29
9. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	34
ÖZET.....	36
SUMMARY.....	38
TEŞEKKÜR.....	40
KAYNAKLAR.....	41

## 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus yani şeker hastalığı, kronik hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bütün dünyada oldukça yaygın olarak görülür. Diabet insülin yetersizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi hücrelerin yüzeyine lokalize olan insülin reseptörlerin azlığı ya da hiç bulunmaması durumunda da görülür (Szkudelski, 2001; Yavuz ve ark., 2003). İnsülin eksikliğinde veya yokluğunda, besinler yoluyla alınan karbonhidratlar hücrelere yeteri kadar alınmaz. Bunun sonucu olarak, kandaki şeker düzeyi referans değerlerin üzerine çıkar. Ancak, diabetik bireylerin hücrelerindeki glukoz miktarı hücrelerin ihtiyacını karşılamaktan çok uzaktır. Hücrelerin glukozu karşı bir açlığı söz konusudur (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006).

Kanda glukozun normal değerlerin üzerinde bulunması toksik etkilidir ve vücudun tüm hücrelerinde az veya çok tahribata neden olur (Mesa ve ark., 2006; Song ve ark., 2004; Çalışkan ve ark., 2006). Bu tahribat, çok yavaş olmasına karşın oldukça tehlikelidir. Gerçi tahribatın yavaşlığı zamanında önlem alınmasıyla geri dönüştürülebilir olması yüzünden olumlu olmakla birlikte, şeker hastalarında hipergliseminin önemli bir zararının olmadığı yönünde bir düşüncenin oluşmasına ve hastalıkları konusundaki vurdumduymaz bir tavır sergilemelerine sebep olabilmektedir. Böylelikle, hipergliseminin doku ve organlar üzerinde zamanla oluşturacağı tahribat birçok hastalığın kısa sürede oluşturduğu yıkıcı etkiden çok daha ileri düzeylerde olabilmektedir. Hastaların bir yandan yaşam kaliteleri bozulurken, diğer yandan yaşam süreleri kısalmaktadır. Tahribatın organlar ve dokular üzerindeki etkisi farklılıklar göstermekle birlikte, diabetin komplikasyonlarından etkilenmeyen organ yok gibidir. Diabetli bireyler çok sayıda komplikasyon ile karşı karşıya kalırlar. Damarlarda tahribat, miyokart infarktüsü, görme kaybıyla sonuçlanan katarakt, böbrek yetmezliği, proteinüri, osteoporoz, hiperlipidemi, hiperkolesteremi diabetes mellitusun başlıca komplikasyonları arasında sayılabilir (Biberoğlu, 1998; Chang ve ark., 2005; Drury ve ark., 1989; Fitzgerald ve Caldwell, 1990; Hausler ve ark., 1963; Surendran ve ark. 2006; Vásquez ve ark., 2006;



Yenigün, 1995). Serum glukoz düzeyleri diabet tanı kriterleri içinde bulunan bireylerin miyokard infarktüsüne maruz kalma olasılığı ile felç olma yüzdelerinin sağlıklı bireylerden çok daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Yenigün, 1995). Kalbin kendi dokusunu beslemekle görevli koroner arterlerde görülebilen daralma veya tıkanıklık diabetli bireylerde sağlıklı bireylere göre 2 ile 4 kat daha fazladır (Farhangkhoe ve ark., 2006; Güngör ve ark., 2004; Haffner, 2006; Huanga ve ark., 2006). Diabetin neden olduğu komplikasyonların sonucu ortaya çıkan kangren yüzünden ayak-bacak kesilmeleri olabilmektedir. Şeker hastalığı sonucu isteksizlik, sertleşmeme gibi cinsel işlev bozukluklarıyla da karşımıza çıkabilir. Sinir dokusunda görülen tahribata bağlı olarak his kusurları, mide-barsak sorunları gelişebilmektedir (Haffner, 2006). Pek çok cilt hastalığının temelinde yine şeker hastalığı yatmaktadır. Diabetli hastalarda hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlar daha çok hastalığın ileri dönemlerinde görülmekle birlikte, vücut için kısa süreli ancak yüksek düzeydeki kan glukozunun da toksik etkili olduğu ve organizmada çeşitli komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (Rolo ve Palmeire, 2006). Bu komplikasyonlar özellikle artan kan glukoz düzeyini regüle etmeye çalışan organlarda gözlenir. Bunların başında ise yükselen kan glukoz düzeyini ürinasyon yolu ile regüle etmeye çalışan böbrekler gelir. Ayrıca, artan kan şekerini normal değerlere çekmek için pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden aşırı miktarda insülin salgılanır. Özellikle tip II diabet hastalarında gözlenen bu durum bir süre sonra  $\beta$ -hücrelerinin iflasına neden olur ve hastalık daha vahim bir hal alır (Yenigün, 1995).

Diabetes Mellitus'da belirgin erken belirtiler ve geç bulgular olmak üzere iki süreç vardır. Erken belirtiler, metabolik defektle alakalı iken geç bulgular ise vasküler defektle ilgili organ komplikasyonlarını beraberinde getirir. Diabetes Mellitus'un geç komplikasyonları; Diabetik Retinopati, Diabetik Nefropati, Diabetik Nöropati ve çeşitli vasküler hastalıklardır ki sakatlıkların ve ölümlerin çoğu bunlara bağlı meydana gelmektedir. Diabetik bireylerde salgılanan aşırı insülin tubuluslarda sodyumun tutulmasına neden olur. Sodyumun aşırı tutulması ise hipertansiyonun şekillenmesine katkıda bulunur (Song ve ark., 2004).

Günümüzde yapılan diabet taramaları her geçen gün diabetli hasta oranının sağlıklı bireylere göre arttığı sonucunu vermektedir. Bunun nedenleri arasında diabet hastalarının yaşam sürelerinin antidiabetik ilaçları kullanılmaları sonucu uzaması, her geçen gün toplumun beslenme alışkanlığının değişmesi ile birlikte aşırı karbonhidrat ve yağ alınması ile tanı kriterlerinde gözlenen gelişmeler olarak sıralanabilir (Harding ve ark., 2006; Schernthaner, 1996).

Bu hastalıkta genel olarak karbonhidrat metabolizması etkilenmekle beraber, protein ve lipit metabolizmasında da önemli bozukluklar oluşmaktadır. Diabetes mellitus'ta metabolizma bozukluklarına yol açan başlıca etken insülin yetersizliği veya insülin reseptörlerinin yokluğudur. İnsülin yetersizliğinde önce karbonhidrat metabolizması, bunu takiben de lipit ve protein metabolizmaları bozulmaktadır (Mieko ve ark., 2006; Valentovic ve ark., 2006).

Dişabet hayati öneminden dolayı birçok yönden araştırılmaktadır. Bu araştırmaların bir kısmını da serum proteinleri, serum lipitleri, serum sialik asit düzeyleri gibi bazı biyokimyasal parametrelerde gözlenen değişiklikler oluşturmaktadır.

## **2. DİABETES MELLİTUS**

### **2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi**

Diabetes Mellitus milattan önce 1500 yılında Mısır Ebers papiruslarında idrarı çok yaptıran, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan sonra 200'lü yıllarda Cappodocia'lı Areataus hastalığa Diabetes adını vermiştir. 1860 yılında Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875 yılında Claud-Bernard'ın diabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1899 yılında V. Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diabet oluşumunu ortaya koyarak diabetes mellitusun merkez organını tanımlamalarından sonra 1922 yılında Best ve Banting pankreas ekstresi hayvanlara verilerek, hastalığının tedavisine yeni boyutlar

getirmişlerdir. Günümüzde kullanılan diabet kelimesi, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal gibi tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden köken almaktadır (Bağrıaçık, 1997).

Diyabetli bireylerin idrarının normal bireylerdekinden farklı olarak tatlı olmasından dolayı karıncalar ve sineklerin idrara üşüştüğü Hindistanlı bazı bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve bunu Milattan sonra 400 ve 500'lü yıllarda kitaplarında rapor etmişlerdir (Raju, 2003).

Daha önce birçok çalışma ile elde edilen insülin ilk kez 1922 yılında daha saf bir halde elde edilip şeker hastası bir bireye uygulanmış ve başarılı bir sonuç elde edilmiştir (Banting ve ark., 1991).

Frederick Sanger 1955 yılında insülinin iki polipeptit zinciri yapısında olduğunu bulmuş ve bu çalışmasının sonucu olarak kendisine 1955 yılında Nobel ödülünü verilmiştir (Dodson, 2002; Sanders, 2002).

## **2.2. Diabetes Mellitusun Tipleri**

Günümüze kadar diabetin değişik sınıflandırılmaları yapılmıştır. Önceleri diabetin başlama zamanına göre "Jüvenil Diabetes Mellitus" ve "Erişkinlikte Başlayan Diabetes Mellitus" olarak ikiye ayrılmış, zamanla bu şekilde sınıflandırma bazı klinik durumları açıklayamadığı için değiştirilmiş, 1979 yılında "National Diabetes Data Group" Dünya Sağlık Örgütüncü (WHO) de kabul gören ve 1985 yılında son şekli verilen bir sınıflandırma yapılmıştır (Yenigün, 1995).

Bu sınıflandırmada diabet üçe ayrılmıştır:

1. Aşikar (Aleni) Diabetes Mellitus
2. Bozulmuş Glikoz Toleransı
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Aşkar (Aleni) Diabetes Mellituslu bireylerde hastanın diabetli olup olmadığı yönünde bir şüphe bulunmaz. Bu tip şeker hastalarının serum glukoz konsantrasyonları eğer tedavi uygulanmamışsa her zaman normal değerlerin üzerindedir. Aşkar şeker hastalığının da iki tipi söz konusudur. Hastanın ketoasidozu önlemek için ekzojen insülin ihtiyacının bulunup bulunmadığına göre Tip I (insülin bağımlı) ve Tip II (insülin bağımlı olmayan) Diabetes Mellitus olarak ikiye ayrılır (Raju, 2003; Tietz, 1986). Tip I diabet pankreasın  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün bir cevap sonucu tahrip olmasından kaynaklanmaktadır.  $\beta$ -hücrelerinin tahrip olması sonucu bu hücrelerden insülin salgılanamamakta ve doğal olarak da glukozun hücrelerin içine girişine aracılık eden bu hormonun yokluğundan kaynaklanan bir hiperglisemi şekillenmektedir. Bu tip şeker hastalığının tüm diabetliler içerisindeki oranı yaklaşık %10 gibidir (Rolo ve Palmeire, 2006).

Tip II Diabetes Mellitus pankreastan kana verilen insülinin vücutta yeterince etki gösterememesi sonucu ortaya çıkar. Bu tip hastalarda bazen de uzun süren hiperglisemi durumunun pankreasdaki insülin salgılayan  $\beta$ -hücrelerinde tahribata neden olmasıyla hipoinsülinemiden kaynaklanan bir hiperglisemi söz konusudur. En sık görülen diyabet tipidir. Tip II şeker hastalığının görülme sıklığı, tüm diyabet vakaları içinde %90'dır (Nayak ve Bhaktha, 2005; Rolo ve Palmeire, 2006; Yenigün, 1995). Genç insanlarda da görülebilmesine rağmen genellikle 35-40 yaşından sonra ortaya çıkar. Tip II diabetli hastaların serum insülin konsantrasyonları referans değerler üzerinde ( $> 26 \mu\text{U/ml}$ ) bulunmasına karşın hastaların serum glukoz düzeyleri de normal değerlerin üzerindedir (Turgut, 2000). Yani, hem hiperinsülinemi hem de hiperglisemi durumu söz konusudur. Tip II diabet hastalarında insülin direncinin nasıl şekillendiği henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tip II diabet şekillenirken hücrelerdeki insülin reseptörlerinin azlığı ve buna bağlı olarak da insülinin reseptörleri bağlanamamasından söz edilir. Ancak, eritrositlerde insülin reseptörlerinin hiç bulunmadığı veya çok az bulunduğu halde eritrositlerde de tip II diabet olgularında insülin direncinin ortaya çıkması, insülin direncinin şekillenmesinin sadece reseptör düzeyinde izahının pek mümkün olamayacağını göstermektedir (Yenigün, 1995).

İnsülin intoleransından veya anormal insülin sekresyonundan kaynaklanan tip II diabet daha yaygın olup, sadece Amerika Birleşik Devletlerinde 16 milyon kişinin Tip II diabet hastası olduğu rapor edilmiştir (Khan ve ark., 2006). Tip II diabet hastalarının yaklaşık yarısının hastalığının farkında bile olmadığı bildirilmiştir (Nayak ve Bhaktha, 2005). Tip II diabet olgularını tip I diabet hastalarından ayırmak için serum LDL konsantrasyonları karşılaştırılmalıdır. Tip I diabet hastalarının serum LDL konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde bir farklılık gözlenmezken tip II diabetik bireylerin serum LDL konsantrasyonlarında önemli artışların olduğu bildirilmiştir (Tietz, 1986).

Bozulmuş glikoz toleransı ise serum glukoz konsantrasyonu normal sınırların üzerinde olan fakat diabet tanı kriterlerine uygunluk göstermeyen kişiler için kullanılmaktadır. Bu gruptaki kişilerin ileride diabet tanısını alması normal populasyona göre daha yüksektir. Açlık kan şekeri 115-139 mg/dl olarak tespit edilen bireyler için bozulmuş glukoz toleransından bahsedilir (Yenigün, 1995).

Diabetes mellitus, dünyada ölüme sebebiyet veren hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaktadır. Diabet prevalansı ülkeden ülkeye ve halktan halka, büyük farklılıklar gösterir. Az gelişmiş ülkelerde diabet sıklığının daha az olduğu kabul edilir. Diabetes Mellitusun hem insidensi hem prevalansı ileri yaşlarda artmaktadır (Rolo ve Palmeire, 2006). Kadınlarda diabet, erkeklere oranla biraz daha fazladır. Toplumumuzun yaklaşık %1.198'i şeker hastasıdır (Yenigün, 1995). İnsülinin keşfedildiği zamana kadar diabet kaynaklı ölümlerin nedenlerinin en başında ketoasidoz gelmekteydi (Khan ve ark., 2006). Günümüzde şeker hastalarında gözlenen ölüm nedenleri arasında bu hastalığın çeşitli komplikasyonları yatmaktadır (Aleksandrovski, 1998; Harris ve ark., 1998). Diabetes Mellitus bir kere şekillendimi koroner ve serebrovasküler komplikasyonlar, periferel arterial bozukluklar (Ahmed ve ark., 1975; Kannel ve ark., 1974), nefropati (Cohen ve ark., 1982; Drury ve ark., 1989) ve retinopati (Brownlee, 2000; Chang ve ark., 2005; Fitzgerald ve Caldwell, 1990; Hausler ve ark., 1963; Sheetz ve King, 2002) ile karşılaşmak her an olasıdır.

İnsülin pankreasdan kan dolaşımına verilir. Ağız yoluyla alınan besinler bağırsaklardan emilerek karaciğere gelir ve orada vücudun başlıca yakıtı olan glukozla dönüştürülür. Karaciğerde bulunan glukoz daha sonra kan dolaşımına geçerek kan şekerini yükseltir. Yükselen kan şekeri pankreastan insülinin kana geçmesini indükler. İnsülin ise kanda dolaşan şekerin vücudumuzdaki hücrelere alınarak kullanılmasını ve vücudumuzun ihtiyacı olan enerjinin üretilmesini sağlar. Diabetli bireylerin besinler yolu ile aldıkları ve ana enerji kaynağı olan glukoz insülin sentezinin yapılamaması veya hücrelerin insüline duyarsız kalmaları sonucu yeterince kullanamaz. Glukoz kan dolaşımında kalarak kan şekerini yükseltir. Diabetli hastaların vücudu şeker denizi içinde yüzerken bu bireylerin hücreleri şekersizlikten, enerji üretmek için yağları ve proteinleri enerji kaynağı olarak kullanmaya başlar. Çünkü şekeri kullanması için gerekli anahtar olan insülin eksiktir veya etkisizdir (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006).

Diabetes Mellitus hayati öneminden dolayı her yönden araştırılan bir konudur. Bu araştırmaların bir kısmını da serum proteinlerine, serum lipitlerine ve total sialik asit düzeylerine olan etkisinin araştırılması oluşturmaktadır. Hayvanlarda travma, cerrahi müdahale, neoplazmlar ya da Streptozotosin gibi diabetojenik ajanlar ile pankreas  $\beta$ -hücrelerinin zarar görmesi sonucu Diabetes Mellitus'un oluşabileceği bildirilmiştir.

Serum proteinlerinin diyabetin erken dönemlerinde vizkozitesinin arttığı bilinmektedir. Bu artışın diyabetin metabolik bozukluklardan olan diabetik mikroanjyopatinin oluşumunda etkisi vardır. Serum proteinlerinin konsantrasyonu direk olarak kan glikozunu yansıtmaz. Fakat Diabetes Mellitus'un metabolik kontrolüne etki etmektedir.

### 2.3. Diabetten Kaynaklanan Komplikasyonların Biyokimyasal Temeli

Bugüne kadar diabetin komplikasyonlarının biyokimyasal temelini açıklanmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Hayvan modelleri kullanılarak oluşturulan sayısız deneysel çalışmalara karşın komplikasyonların tümünün nasıl ortaya çıktığının açıklanması tam olarak mümkün olmamıştır. Bunun nedeni ise diabet sonucu ortaya çıkan komplikasyonların çok sayıda organı etkilemesi olarak gösterilmiştir. Kan glukoz seviyesinin uzun süreli yüksek seyretmesi dokularda yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Dokularda oluşan hasarın nedenleri arasında proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu önemli bir yer tutar. Glikolize olan proteinler biyolojik fonksiyonlarını yerine getirememektedir (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006).

Bilindiği gibi kan glukoz konsantrasyonu referans değerler arasında bulunan sağlıklı bireylerde glukozun çok küçük bir miktarı poliolsu yolu ile metabolize edilir ve sorbitol açığa çıkar (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006). Diabetik bireylerde artan glukoz konsantrasyonu poliolsu yolunun anahtar enzimi olan aldoz reduktazın sentezini stimüle eder ve bunun sonucu olarak da hücrelerde bol miktarda sorbitol birikir. Sorbitol hücre membranını geçemeyen bir komponent olduğundan hücrelerde sorbitol yığılması gözlenir. Hücrelerde biriken sorbitol hücre içi osmotik basınç artışına neden olur. Artan osmotik basınç hücrelerde stres oluşturur. Oluşan bu strese bağlı olarak da diabet kaynaklı bazı komplikasyonlar açığa çıkar (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006; Tietz, 1986).

Poliolsu yolunda gözlenen artış sonucu açığa çıkan sorbitolün bir kısmı sorbitol dehidrogenaz ile metabolize edilir ve fruktoz açığa çıkar. Sorbitol oluşumu sırasında aldoz reduktaz  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ,a ihtiyaç duyar ve burada önemli düzeylerde  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  kullanılır. Fakat, oksidatif stres sırasında açığa çıkan serbest radikallerin bertaraf edilmesinde rol oynayan bazı enzimler de (glutasyon reduktaz gibi)  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ,a ihtiyaç duymaktadırlar (Kinoshita ve Nishimura, 1988; Nishimura, 1998). Poliolsu yolunun aşırı çalıştığı hiperglisemi durumunda çok sayıda  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  kullanılır.

Bunun sonucu olarak NADPH + H<sup>+</sup> eksikliği görülür. Serbest radikallerin eliminasyonunda rol oynayan enzimler yeterince NADPH + H<sup>+</sup> bulamayınca serbest radikaller temizlenemez. Hücrelerde biriken serbest radikaller ise organizmanın oksidatif stresini artırmakta ve böylelikle bütün dokularda serbest radikallerin saldırısına uğrayan moleküllerde gözlenen değişikliklerin bir sonucu olarak çok farklı komplikasyonlar ile karşı karşıya kalınmaktadır (Trueblood ve Ramasamy, 1998).

Hypergliseminin sonucu poliol yolu oldukça hızlanmış ve NADPH + H<sup>+</sup> tüketimi artmıştır. Diğer yandan, hypergliseminin uyardığı süperoksitin aşırı derecede üretilmesi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi ise pentoz fosfat yolunun hız sınırlayıcı enzimidir. Yeterince glukoz-6-fosfat dehidrogenaz sentezlenemeyince pentoz fosfat yolunda sentezlenen NADPH + H<sup>+</sup> üretilemez. Buna bağlı olarak da NADPH + H<sup>+</sup> eksikliği daha belirgin bir hal alır. Metabolizma sırasında açığa çıkan serbest radikallerin eliminasyonu zorlaşır ve organizma üzerindeki oksidatif stres artar (Rolo ve Palmeire, 2006).

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda hypergliseminin diaçilgliserolün *de novo* sentezini artırdığı bildirilmiştir. Bilindiği gibi diaçilgliserol protein kinaz C için endojen bir aktivatördür. Protein kinaz C ise hücre proliferasyonu, hücre kontraksiyonu ve hücre içine kalsiyum alımı gibi birçok metabolik olayda rol almaktadır. Uzun süreli hyperglisemi olgularında diaçilgliserolün fazlalığından kaynaklanan metabolizma bozuklukları görülür (Koya ve King, 1998; Nishizuka, 1992).

Hücrelere yeteri kadar glukoz alınmadığında enerji kaynağı olarak yağlar kullanılmaya başlar. Eğer hücre membranlarının sentezinde kullanılan yağ asitleri hücrenin enerji ihtiyacını karşılamak üzere kullanılırsa, hücre membranı sentezinde aksamalar gözlenir. Diabetli bireylerde de benzer durum söz konusudur. Zaten bundan dolayıdır ki diabetli hastaların yara iyileşmeleri geç olur. Yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu sonucu mitokondrilerde açığa çıkan asetil-CoA'nın sitrik asit siklusuna



girebilmesi için glukozun parçalanması ile açığa çıkan ürünlerden biri olan okzasasetat'a ihtiyaç duyulmaktadır. Yani, yağların organizma tarafından kullanılabilmesi için karbonhidratlara ihtiyaç duyulur. Diabetli bireylerin hücrelerine yeteri kadar glukoz alınmadığından asetil-CoA sentezinde artış gözlenir. Yağ asitlerinde gözlenen yıkımın hızı ile keton cisimleri denilen kimyasal bileşikler (asetoasetik asit,  $\beta$ -hidroksibütirik asit ve aseton) ve kolesterol sentez hızı arasında bir paralellik söz konusudur. Buna bağlı olarak da ketozis şekillenir ve kan pH'sı düşer. Düşen kan pH'sı ise organizmanın tümü üzerinde olumsuz etkiler gösterir (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006).

İnsülin yetersizliğine bağlı olarak, karbonhidratların yeterince kullanılamaması, aşırı glikojen yıkımı ve glikoneogeneze bağlı kan şekeri düzeyinin yükselmesi sonucu idrara glukoz geçer ve glukozüri gözlenir. İdrarda glukoz bulunması ozmatik basıncın artışına neden olacağından şeker hastalarında aynı zamanda poliüri gözlenir. Vücuttan idrar yolu ile kaybedilen bol miktarda su ile birlikte aynı zamanda potasyum kaybı da olur ve bunun sonucunda diabetli bireylerde genellikle hipokalemi şekillenir. Kasların kasılmasında esansiyel bir rol üstlenen potasyum iyonlarının eksikliğinden dolayı şeker hastalarında koordinasyon bozuklukları şekillenir (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006).

### 3. SİALİK ASİT

Sialik asit terimi ilk kez 1952 yılında, gangliositler ve tükürük bezi mütininde bulunan özel bir asidik amino şekeri tarif etmek için kullanılmıştır. 1957 yılından itibaren nöraminik asit olarak kullanılmaya başlamıştır. Mannoزدan oluşan, karboksil grubu içeren, dokuz karbonlu bir monosakkarittir. Birçok derivatı bulunmakla birlikte en tanınmış N-asetilnöraminik asittir (Kelm ve Schauer, 1997; Malykh ve ark., 2001). Biyosentezi çok karmaşık olmakla birlikte D-glukoz anahtar rolü oynar. Yeni sentezlenen sialik asitler spesifik sialiltransferazlar tarafından glikokonjugatlara eklenir (Kelm ve Schauer, 1997; Malykh ve ark., 2003). Sialik asit bazı bakteri

türleri hariç hemen hemen bütün canlılarda bulunur (Rodriguez ve ark., 1995). Bu kadar yaygın oluşu sialik asitin canlılar için ne kadar önemli bir molekül olduğunu göstermektedir. Sialik asit hücre adezyonu, hücre göçü, hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerde rol oynayan siglek ve selektinler için ligand teşkil eder (Kelm ve Schauer, 1997; Malykh ve ark., 2001).

Sialik asit glikokonjugatların (glikoproteinler, glikolipitler, proteoglikanlar) oligosakkarit ünitelerinin terminal pozisyonunda yer alır. Hücre membranının dış yüzeyi sialik asitin en çok lokalize olduğu bölgedir. Sialik asitler mannoz çekirdeği taşıyan karbonhidrat ünitesinde bulunan galaktoz rezidülerine  $\alpha$ -2,3,  $\alpha$ -2,6,  $\alpha$ -2,8 olmak üzere üç farklı formda bağlanabilir (Reuter ve Gabius, 1996). Sialik asit glikoprotein ve glikolipitlerin terminal oligosakkarid zincirinin önemli bir komponentidir (Malykh ve ark., 2003). Taşıdığı negatif yük nedeniyle bir yandan hücrelerin birbirlerine agregasyonunu önlerken, diğer yandan hücre membranlarının gerginliğini de sağlar (Kelm ve Schauer, 1997; Narayanan, 1994; Shamberger, 1984; Schauer, 2004).

Lökositlerin damar dışına çıkışı sırasında bu hücrelerin yüzeyinde bulunan sialik asit molekülleri endotel hücrelerindeki selektinler ile reaksiyona girerek lökositleri damar duvarına taşır. Lenfositler üzerinde bulunan glikokonjugatların karbonhidrat ünitelerinin terminal şekeri olarak bulunan sialik asit endotel hücrelerinin lumene bakan kısmında bir uzantı halinde yerleşim gösteren E-selektinlere tutunarak kan akışı yönünde yuvarlanır ve damar duvarına yaklaşır (Rolling-effect). Endotel hücreleri ile doğrudan temas halinde bulunan lenfositler ise buradan damar dışına çıkar (Kaltner ve Stierstorfer, 1998).

Birçok hastalık grubunda serum sialik asit miktarında meydana gelen değişiklikler ilgi ile izlenmekte ve hastalığın tanısında veya prognozunda klinik olarak yararlanma yolları araştırılmaktadır. Özellikle sialik asit miktarı ile tümör tipleri arasında direk bir ilişkinin varlığı belirlenmiş ve sialik asit miktarlarındaki değişikliklerin takip edilmesinin tümörün prognoz ve erken nüksünün

belirlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Birçok tümör tipinde sialik asit miktarında artışların görüldüğü, özellikle de metastatik hücrelerin sialik asit bakımından zengin oldukları bildirilmiştir (Dinistriani ve Schaward, 1981; Narayanan, 1994; Silver ve ark., 1978; Sönmez ve ark., 1999; Wongkham ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar sialik asitin meme tümörlerinin yanında kolon kanseri, ovaryum kanseri, romatoid artrit, siroz, mastitis ve theileriosis gibi birçok hastalıkta artış gösterdiğini belirlemiştir (Atroshi ve ark., 1986; Narayanan, 1994; Paszkowska ve ark., 1998; Patel ve ark., 1995; Rokicki ve ark., 1987; Shamberger, 1984).

Enfeksiyonların şekillenmesinde bakteriyel karbonhidrat rezidüleri ile organlardaki proteinlerin etkileşimleri esansiyeldir. Savunma sistemleri henüz gelişmemiş olan yeni doğan bebeklerin veya hayvanların korunmasında sialik asitin önemli olduğu bildirilmiştir. Kromatografik ve immunblot çalışmalarında kolostrumun normal süt ile karşılaştırıldığında çok daha fazla miktarda sialik asit içerdiği gözlenmiştir (Atroshi ve ark., 1986). İnsan kolostrumunda yedi farklı sialoglikoprotein, inek kolostrumunda ise beş farklı sialoglikoprotein varlığı rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar, kolostrum ile alınan sialik asitin kan dolaşımına alınmadığı bilakis barsak epitel hücrelerine bile girmeden barsaklar yoluyla uzaklaştırıldığını göstermiştir. Yani, alınan sialik asitin mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan sialik asit reseptörlerini kapattığını ve böylece bakterilerin reseptörleri kapalı olduğu için barsak epitel hücrelerindeki bağlantı noktalarına tutunmadan vücuttan uzaklaştırıldıkları tahmin edilmektedir (Atroshi ve ark., 1986).

Karbonhidratlar üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda yeni tekniklerin de kullanılmaya başlaması ile önemli aşamalar kaydetmiştir. Bu çalışmalar, şekerlerin artık daha önce düşünüldüğü gibi anlamsız ve kaba maddeler olmadıkları, kendileri için spesifik moleküller ile etkileşime girerek önemli biyolojik roller üstlendiklerini göstermiştir. Özellikle bu sialik asitin çeşitli hastalıkların nasıl ortaya çıktığının anlaşılmasında, tanı tedavi ve prognozunda faydalı olabileceği görüşünden yola çıkılarak, sialik asitin farklı hastalıklardan serum konsantrasyonlarının ve

dokulardaki lokalizasyonunun nasıl etkilendiğinin araştırılmasının ara verilmeden devam ettirilmesinin gerekliliği açıktır.

Serum total sialik düzeyinin diabetes mellitusta da yükseldiği bildirilmiştir (Narayanan, 1994) özellikle total sialik asidin belirli diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Paszowska ve ark., 1998; Patel ve ark., 1995; Powrie ve ark., 1996). Serum total sialik asidin diabetes mellitusta da yükseldiği bildirilmiştir (Shvarts ve Paukman, 1971; Tomino ve ark., 1988;). Diğer yandan, serum total sialik asit konsantrasyonlarının serum glukoz düzeyinden etkilenmediğine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır (Tüzün ve ark., 1997).

#### 4. SERUM PROTEİNLERİ

İmmun sistem hücreleri tarafından sentezlenen proteinlerin (immunglobulinler) dışındaki serum proteinlerinin çoğu karaciğerde sentezlenir. Hepatositlerde sentezlenen serum proteinleri sinyal peptidi eşliğinde hepatositleri terk eder ve kana ulaşır. Serum proteinlerinin sayısız görevleri vardır. Bunların başlıcaları; hücre, organ ve dokuların şekillendirilmesi, kolloid ozmatik basıncın oluşturulması, enzimatik reaksiyonlar, tampon olarak asit baz dengesinin sağlanması, bazı moleküller için taşıyıcılık rolü, hormon ve antikor olarak sıralanabilir. Doku proteinlerinde olduğu gibi serum proteinlerinde de devamlı bir yıkılma, yapıtaşları olan aminoasitlere parçalanma ve tekrar sentezlenme söz konusudur. Karaciğerde bir hasarın bulunup bulunmadığının değerlendirilmesinde serum proteinlerinin ölçülmesi oldukça önemlidir. Diabetik bireylerin karaciğer fonksiyonlarının kontrolünde de serum proteinlerindeki değişimler izlenir. İnsülin anabolik etkili bir hormon olduğundan yetersizliğinde glikoneogenez artar ve buna bağlı olarak da protein sentezinde azalma görülür. Yağ asitlerinden ve aminoasitlerden glukoz sentezi yapılır. Özellikle esansiyel ve ketojenik aminoasitler hızla yıkıma uğrar. Yıkılan proteinlerin yerine yenisi sentezlenemediği için negatif azot bilançosu görülür (Yenigün, 1995).

İnsan ve hayvanların serumlarında 200'den fazla protein varlığı tespit edilmiştir. Serum proteinlerinin en önemlileri albumin, protrombin,  $\alpha$  - globulin,  $\beta$ -globulin ve fibrinojendir. Bu proteinlerin sentezi birçok hastalıktan etkilenir. Bazılarının sentezi artarken bazılarının ki ise azalır (Yenigün, 1995).

#### 4.1. Albumin

Albumin serum proteinlerinin % 35-50'sini oluşturur. Bu nedenle plazma onkotik basıncına önemli katkısı vardır. Organizmada bulunan bütün albuminin % 40 kadarı plazmada yer alırken kalan % 60'lık kısım ise dokularda bulunur (Turgut, 2000). Karaciğerin bir gün içerisinde sentezlediği albumin miktarı 4 ile 12 gram arasında değişir. Bu miktar oldukça yüksek bir değer olup karaciğer tarafından sentezlenen bütün proteinlerin %25'lik bir kısmını teşkil eder. Açlık durumunda glikokortikoidlerin etkisi ile önce kas proteinleri; daha sonra hepatik proteinler kullanılır. Albuminler globulinlerden daha küçük olduğundan kapillar porlardan küçük miktarlarda sızar ve intersititiel sıvı kolloid basıncına katkıda bulunurlar (Turgut, 2000).

Hepatik yetmezlik çok şiddetli olmadığı sürece hepatik albumin sentezi önemli ölçüde azalmaz. Hipoalbuminemi oluşması için karaciğer fonksiyonunun ortalama % 80 azalması gerekir. Total albumin seviyesi sabit kaldığında, albuminin diluasyonu sebebiyle hipoalbuminemi oluşabilir. Sağlıklı karaciğer, protein sentezi için büyük bir protein rezervine sahiptir ve kaybolan protein yenilenebilir. Hayvanlarda albumin yarı ömrü uzun olduğu için, albumin konsantrasyonu ancak diffuz ve kronik hepatopatilerde ve portsistemik şantta azalır (Turgut, 2000).

Serum albumin konsantrasyonu dehidrasyonda artar. Albumin konsantrasyonu hepatik sentezin azalması, albumin yıkımının artması, barsak ve idrar yoluyla aşırı kayıp nedeniyle azalır. Kayıpların en büyük nedenleri renal glomerüler hastalıklar, protein kaybına yol açan enteropatiler ve açlıktır. Beslenme yetersizliği ve hepatik hastalıklar albumin sentezini azaltabilir. Kanda albumin

miktarının azalması sonucu koloit ozmatik basınç azalmasından kaynaklanan hücreler arasında su toplanması söz konusudur. Özellikle açlık, renal glomerular fonksiyon bozuklukları ile hepatik hastalıklarda plazma albumin konsantrasyonu azalır (Turgut, 2000).

Albumin kanda birçok bileşikle kompleksler yaparak onların taşınmasına aracılık eder. Safra tuzları, suda çözünmediğinden dolayı kanda serbest olarak taşınamayan A, D, E ve K vitaminleri, bilirubin, kalsiyum ve hormonların taşınmasında albumin esansiyel bir role sahiptir (Turgut, 2000).

## 5. KAN LİPİTLERİ

Lipitler, özellikle karbon, hidrojen, oksijen atomlarından yapılmış olup organizmanın yapı maddelerinin önemli bir kısmını teşkil ederler. Bazı lipitlerde fosfor, azot ve kükürt atomları da bulunmaktadır. Organizmanın başlıca besin kaynağını oluştururlar. Enerji verme ve depolama yönünden karbonhidratlardan daha üstün özellikler sahiptirler (Tietz, 1986). Daha çok uzun süreli enerji ihtiyacının karşılanmasında kullanılırlar. Ani enerji ihtiyacının karşılanmasında glikojen kadar etkili değildirler.

Lipitler genel olarak suda erimezler, buna karşılık eter, benzen, kloroform gibi organik çözücülerde çözünürler. Metabolizma için gerekli yakıt deposunu oluşturmak, membranlarda yapıtaşı olarak görev yapmak, bakterilerin hücre duvarları, bazı bitkilerin yaprakları ve cilt için koruyucu madde olmak gibi fonksiyonları vardır. Lipitlerin önemli kısmı organizmaya dışarıdan besinler yolu ile alınırken, bir kısmı doğrudan doğruya organizmada sentez edilir (Tietz, 1986).

Besinlerde bulunan lipitlerin en büyük kısmını triaçilgliseroller (trigliseridler) oluşturur daha az olarak da kolesterol ve diğer bazı lipitler bulunur. Triglisidler organizmada hem depo hem yapı maddesi olarak buldukları halde fosfolipitler, kolesterol ve glikolipitler yağ dokusunda depo edilmezler, fakat birçok organda yapı

maddesi olarak bulunurlar. Triaçilgliseroller vücutta depo edilen yağların çok büyük bir kısmını oluştururlar (Tietz, 1986). Diabetli bireylerin serum triaçilgliserol seviyelerinin arttığına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Garg, 1992; Howard, 1987; Kreisberg, 1998; O'Brein ve ark., 1998; Stern ve Haffner, 1991; Taskinen, 1990; ). Diabetes mellitus ile birlikte görülen hiperlipideminin nedeni olarak, kan dolaşımında bulunan lipoprotein lipaz enziminin insülin noksanlığından dolayı aktive edilememesi gösterilmektedir (Turgut, 2000).

Kolesterol sadece hayvansal organizmada yer alan steroid yapıda bir lipittir. Kolesterolün çekirdeğini siklopentanoperhidrofenantren halkası içerir. Bu halkanın 3. karbon atomuna bir -OH (hidroksil ) grubu, 5. ve 6. karbon atomları arasında çift bağı, 17. karbon atomuna bağlı 8 karbon içeren bir yan zincir vardır. Kolesterol hücre membranlarının çok önemli bir komponenti olmasının yanı sıra steroid yapılı hormonlar ile safra asitlerinin sentezinde prekürsör olarak rol oynar. Kolesterol içeriklerine göre lipoproteinlerin farklı formları bulunur. Bunlar; düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve orta dansiteli lipoproteinlerdir (IDL). Bu lipoproteinler içerisinde LDL kolesterol oranı en çok bulunanıdır. En az oranda kolesterol içereni ise VLDL'dir. Diğer bir lipoprotein çeşidi ise şilomikronlardır. Şilomikronlar besinler yolu ile alınan lipidlerce oldukça zengindirler. Bu tip lipoproteinlerin yapısında kolesterol ile birlikte fosfolipitler de bulunur (Tietz, 1986).

## 6. KALSİYUM VE FOSFOR

Kalsiyum kemiklerimizin oluşumunu ve sağlığını sağlayan canlı organizma için zorunlu minerallerden biridir. Tüm vücut ağırlığımızın % 1,5 - 2,0 sini oluşturur. Bu kalsiyumun % 98 i kemiklerde, % 1 i dişlerde, diğer % 1 i ise kan dolaşımı ve yumuşak dokularda bulunmakta ve bu %1' lik kısım hayati rol oynamaktadır. Çünkü bu küçük miktarlardaki kalsiyum azaldığında vücut kasları düzgün olarak kasılamaz, kan pıhtılaşamaz ve sinir iletimi düzgün olarak yapılamaz.

Bu kalsiyum düzeyi diyetle dışarıdan alınarak veya kemikteki kalsiyum kullanılarak vücut tarafından dengelenmeye çalışılır. Kalsiyum plazmada üç farklı fizikokimyasal formda bulunur. Plazma kalsiyumunun yaklaşık %45'lik bir kısmı proteinlere bağlı halde, sitrat, laktat fosfat gibi diffuze olabilen ligandlar ile kompleks yapmış halde (%10) veya iyonize formda bulunur (%45). Proteine bağlı olarak bulunan kalsiyumun % 80 gibi çok büyük bir kısmı serum albuminine bağlı halde geriye kalan % 20 lik kısmı ise globulinlere bağlı olarak bulunur (Tietz, 1986). Kalsiyumun fizyolojik olarak aktif olanı iyonize halde bulunanı olup iyonize kalsiyum miktarı ise plazma pH'sındaki değişimler ile serum protein konsantrasyonundan doğrudan etkilenir. Asidos durumunda dissosiyasyon olan kalsiyum miktarı artar ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi yükselir. Alkaloz durumunda bunun tersi bir durum söz konusudur.

Fosfor vücudumuz için esansiyel minerallerden biridir ve miktar bakımından vücutta en çok bulunan ikinci sıradaki mineraldir. Toplam vücut ağırlığımızın yaklaşık % 1 ini oluşturur. Vücuttaki bütün hücrelerde fosfor bulunur. Bununla birlikte fosforun % 80' i kemik ve dişlerimizde bulunmaktadır. Hücre içinde bulunan fosfor daha çok fosfolipit ve fosfoproteinlerin yapısında yer alır. Fosfolipit ve fosfoproteinlerin yapısında bulunan fosfat organik fosfat olarak adlandırılır (Tietz, 1986). Hücre membranlarının yapısında bulunan fosfolipitlerin içerdiği fosfat hücrelerde enerji metabolizması, genlerin replikasyonu gibi çok önemli olaylarda rol oynar.

Diabetes mellituslu hastalarda uzun dönem komplikasyonların bir sonucu olarak osteoporoz ve buna bağlı olarak da iskelet sisteminde ve eklemlerde deformasyonların şekillendiği bildirilmiştir. Diyabetik osteoporoz oluşumuna neden olan faktörler arasında hipergliseminin böbreklerden kalsiyum ve fosfat kaybını artırdığı ve buna bağlı olarak da bu iki mineral açısından negatif bir dengenin oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir. Kan glukoz seviyesinin uzun süre yüksek değerlerde seyretmesi osteoblastların proliferasyonu üzerine baskılayıcı bir etkisinin olduğu bildirilmiş ve azalan osteoblast aktivitesi osteoklast aktivitesinde bir aktivite kaybının görülmemesiyle birlikte kemiklerden mobilize edilen kalsiyum ve fosforun



yerine konulamamasına bağlı olarak deformasyon Şekillendiği bildirilmiştir (Biberoğlu, 1998). Bunlara ilaveten yüksek kan Şekerinin 1-25 dihidroksikolekalsiferol oluşumuna engel olduğu, dolayısıyla barsak epitelyum hücrelerinde kalsiyum bağlayan protein sentezinin azaldığı ve sindirim kanalından emilen kalsiyumun azalması sonucu hipokalsemin Şekillenebileceği bildirilmiştir (Schwartz, 2003). Diabetli bireylerin yaklaşık % 20 si osteoporoz ile karşı karşıya kalmaktadırlar (Schwartz, 2003).

Streptozotosin, birçok çalışmada ve farklı deney hayvanlarında deneysel diabetes mellitus oluşturmak amacı ile yaygın olarak kullanılan ve oldukça etkili bir kimyasal ajandır. Streptozotosin pankreasın Langerhans'ın adacıklarında bulunan ve insülin sentezinden sorumlu olan  $\beta$ -hücrelerine zarar vererek uygulanan hayvanlarda diabetin Şekillenmesine neden olurlar (Feldman, 1983; Pilkis ve ark., 1988; Sochor ve ark., 1991). Bu araŐtırmada Streptozotosin ile diabet oluşturulan ratlarda serum total sialik asit düzeyleri ile total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıŐtır.

## 7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu alıŐma 20 adet, 8-10 haftalık Wistar diŐi sıçan ile yürütülmüŐtür. Ağırlıkları  $159,95 \pm 3,6$  gr olan 10 adet sıçan kontrol grubu olarak seçilirken kalan 10 adet sıçan ise deney grubu olarak çalışıldı. Denemeye başlamadan önce hem kontrol hem de deney grubunda bulunan bütün sıçanların açlık kan glukoz düzeyleri kan Şekeri lm cihazı (Accu-Check Active, Roche/İsviçre) ile belirlendi ve deneme grubu için seçilen 10 hayvanın ortalama kan glikoz düzeyleri  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl olarak ölçüldü. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için 0,01 M sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içinde streptozotosin (572201, Calbiochem) 50mg/kg intraperitoneal olarak deneme grubuna (n=10) tek doz enjekte edildi. Kontrol grubu hayvanlara deney gurubuna benzer Şekilde aynı oranda 0.01 M sodyum sitrat tamponu intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyonu takiben 21 gün sonra hayvanlar 12 saat süre ile a bırakıldıktan sonra Accucheck Portable kan Şekeri lm cihazı ile tekrar serum

glikoz düzeyleri ölçüldü. Deneme grubundaki bütün hayvanların diabetli olduğu belirlendikten sonra ratların kanları hafif eter anestezisi altında kuyruk ucundan alındı. Kan alımını takip eden yarım saatlik süre zarfında numuneler 3500 rpm de 12 dakika süre ile santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Serum glikoz, total protein, albumin, trigliserit, kolesterol, kalsiyum ve fosfor ölçümleri hazır ticari kitler (Med-Kim, İzmir/Türkiye) kullanılarak otoanalizörde (ILAB 900) gerçekleştirildi. Kalan numuneler sialik asit analizlerinin yapılacağı güne kadar -20°C de muhafaza edildi.

---

Serum total sialik asit ölçümleri için 400 µl serum numunesi alınıp üzerine % 5' lik perklorik asitten 3 ml ilave edildi ve 100 °C' de 5 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben numuneler 2500 rpm' de 4 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj edilen numunelerin süpernatantlarından 2 ml alınıp üzerine 400 µl Erlich ayracı (5 gr 4-dimetilaminobenzaldehit, 50 ml konsantre HCl, 50 ml distile su) ilave edildi. Elde edilen solüsyon 100 °C' de 15 dakika kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Soğuyan tüplere 2 ml distile su ilave edildi ve 525 nm' de distile su ile sıfırlandıktan sonra okundu. Elde edilen absorbanlardan sialik asitin miktarının hesaplanması 400 µg sialik asite karşılık 0.086 absorban değeri alınarak yapıldı (Warren, 1959).

## 7.1 İstatistiksel Analizler

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi SPSS (for Windows Release 11.0.0 Standart Version Copyright © Spss Inc.1989-2001) programı yardımı ile gerçekleştirildi. Bağımsız örnekleme testi ile (Independent Samples Test) istatistiksel açıdan farklarının anlamlı olup olmadığı ve önemlilik düzeyleri saptandı. . Sonuçlar ortalama ± standart sapma ( $X \pm SD$ ) olarak gösterilmiştir.

## 8. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

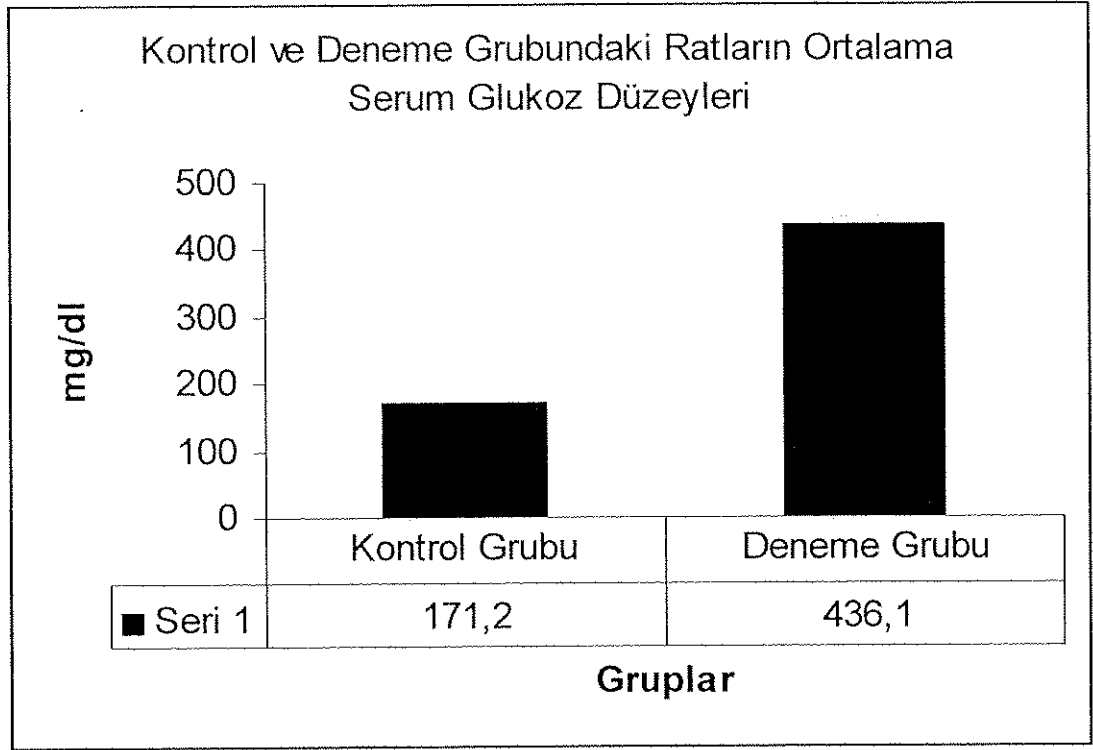
### 8.1. Bulgular

Streptozotosin uygulamasını takip eden 21 gün sonra kontrol ve deneme grubu hayvanlardan alınan kan örneklerinde ölçülen tablo 1 verilmiştir.

**Tablo 1.** Diabetli ve sağlıklı ratlarda serum glukoz, sialik asit, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeyleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ( $X \pm SD$ ) olarak gösterilmiştir.

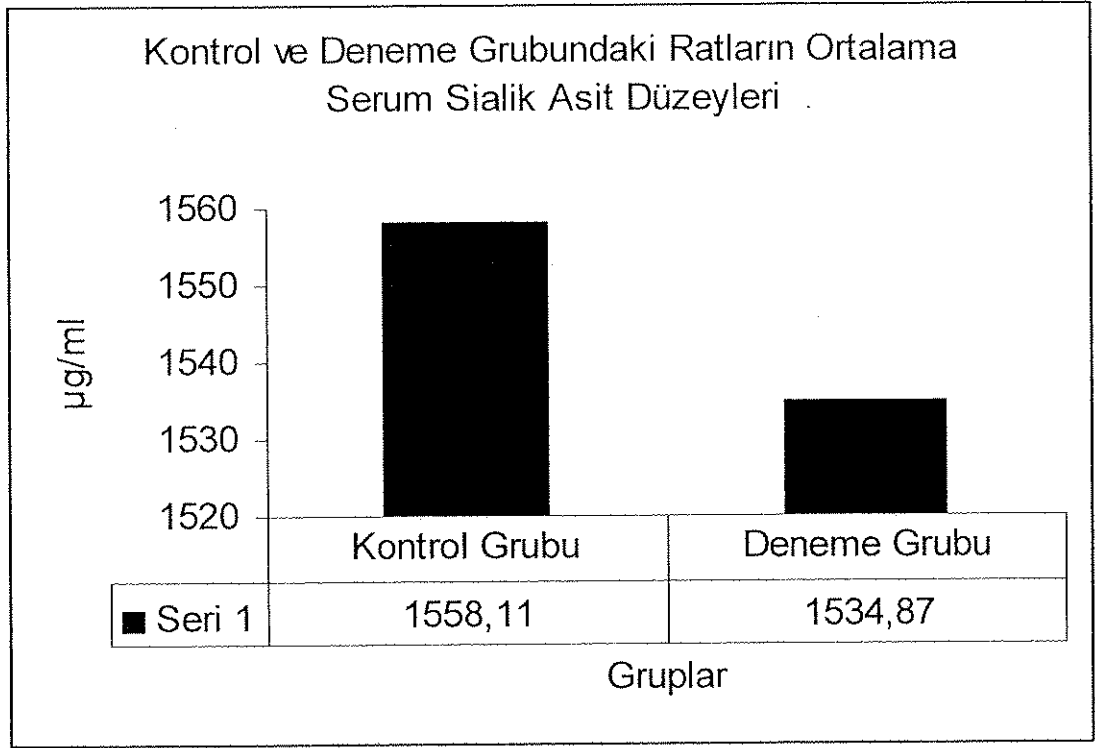
Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Deneme Grubu (n=10)	P
Glukoz (mg/dl)	171.20 $\pm$ 43.32	436.10 $\pm$ 175.34	< 0.01
Sialik Asit ( $\mu$ g/ml)	1558.11 $\pm$ 289.41	1534.87 $\pm$ 524.38	> 0.05
Total Protein (mg/dl)	7.51 $\pm$ 0.33	7.08 $\pm$ 0.98	> 0.05
Albumin (mg/dl)	3.80 $\pm$ 0.19	3.13 $\pm$ 0.40	< 0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.92 $\pm$ 0.41	9.75 $\pm$ 0.51	> 0.05
Fosfor (mg/dl)	5.79 $\pm$ 1.16	6.84 $\pm$ 0.60	> 0.05
Trigliserit (mg/dl)	86.00 $\pm$ 66.46	239.70 $\pm$ 244.46	< 0.001
Kolesterol (mg/dl)	72.40 $\pm$ 8.69	73.90 $\pm$ 23.06	< 0.05

Şekil 1' de görüldüğü gibi deneme grubundaki hayvanların serum glukoz düzeylerinin kontrol grubundaki ratların serum glukoz düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde ( $p < 0.01$ ) arttığı ve sağlıklı ratlarda ortalama  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl olarak ölçülen serum glukoz düzeyi hasta hayvanlarda  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl olarak ölçüldü.



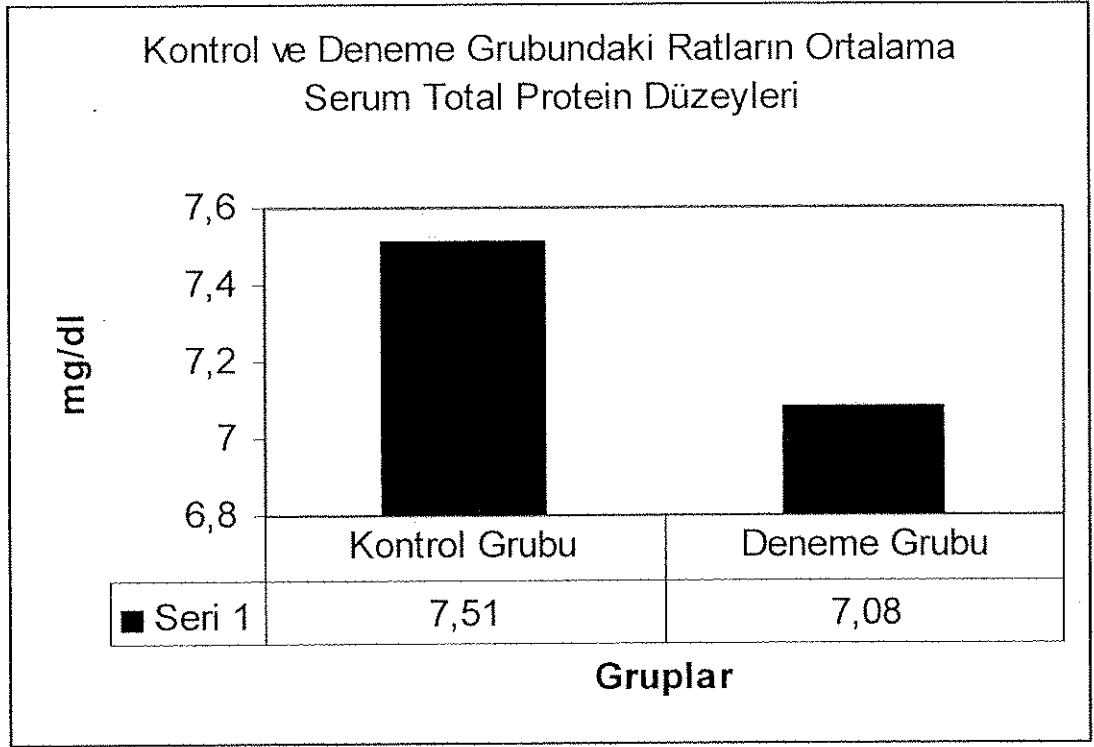
**Şekil 1.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum açlık glukoz düzeyleri

Şekil 2' de görüldüğü gibi serum sialik asit düzeylerine ilişkin yapılan ölçümlerde kontrol grubu hayvanların serum sialik asit düzeyleri ile deneme grubu hayvanların serum sialik asit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu hayvanlarda  $1558.11 \pm 289.41$   $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlenen ortalama serum sialik asit düzeyleri deney grubu hayvanlarda  $1534.87 \pm 524.38$   $\mu\text{g/ml}$  olarak ölçüldü.



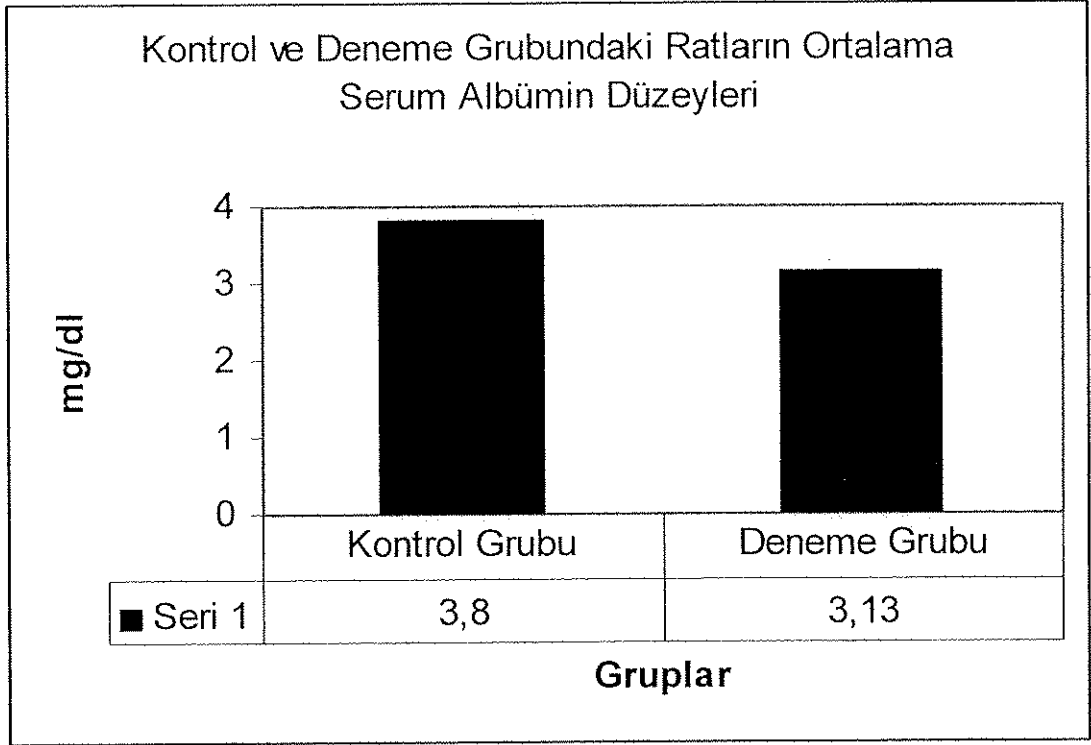
**Şekil 2.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum sialik asit düzeyleri

Şekil 3' de görüldüğü gibi kontrol grubunda bulunan ratların serumlarında  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl olarak ölçülen total protein düzeyleri streptozotosin enjeksiyonu yapılan hayvanların serumlarında  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl olarak bulundu. Her iki gruptaki hayvanların serum total proteinleri arasında bir farklılık olmakla birlikte deneme grubunda gözlenen düşüşün istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ).



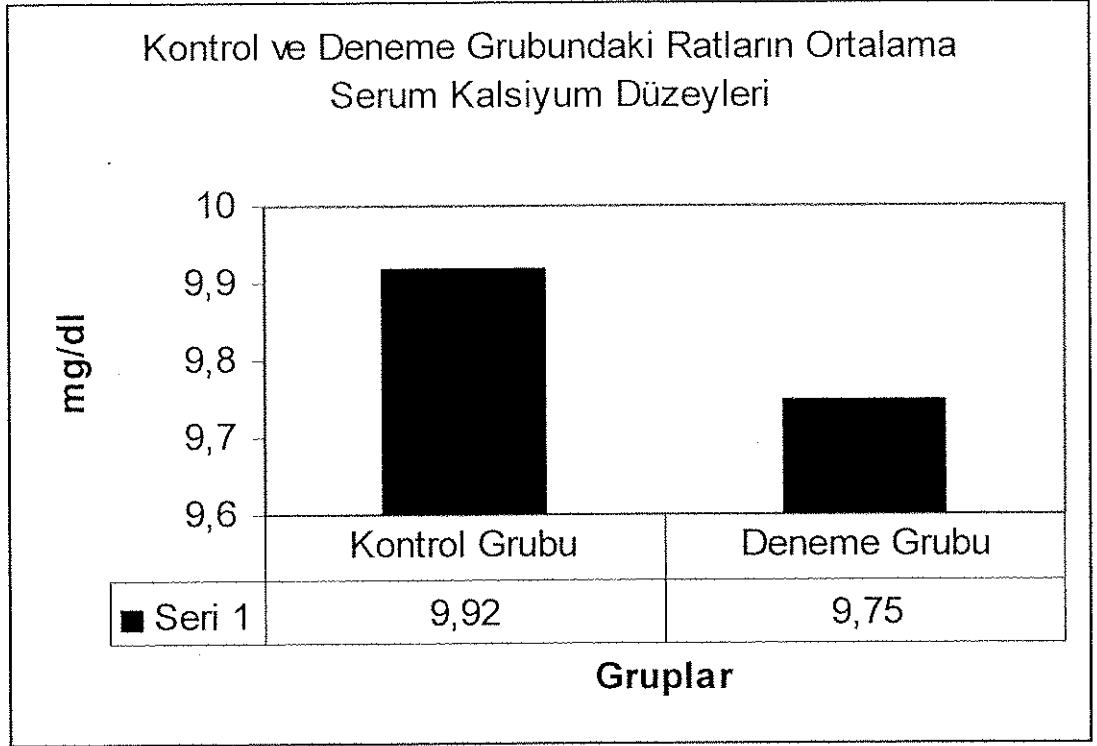
**Şekil 3.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum total protein düzeyleri.

Şekil 4' de görüldüğü gibi serum total protein konsantrasyonundaki düşüğe benzer bir düşüş de deneme grubundaki hayvanların serum albumin konsantrasyonlarında gözlemlendi. Kontrol grubu ratların serumlarında  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl olan serum albumin konsantrasyonları diabetli hayvanların serumlarında  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl olarak belirlendi. Hasta ve sağlıklı hayvanların serum albumin konsantrasyonları istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında, hasta hayvanların serumlarında anlamlı bir azalma tespit edildi ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum albumin düzeyleri.

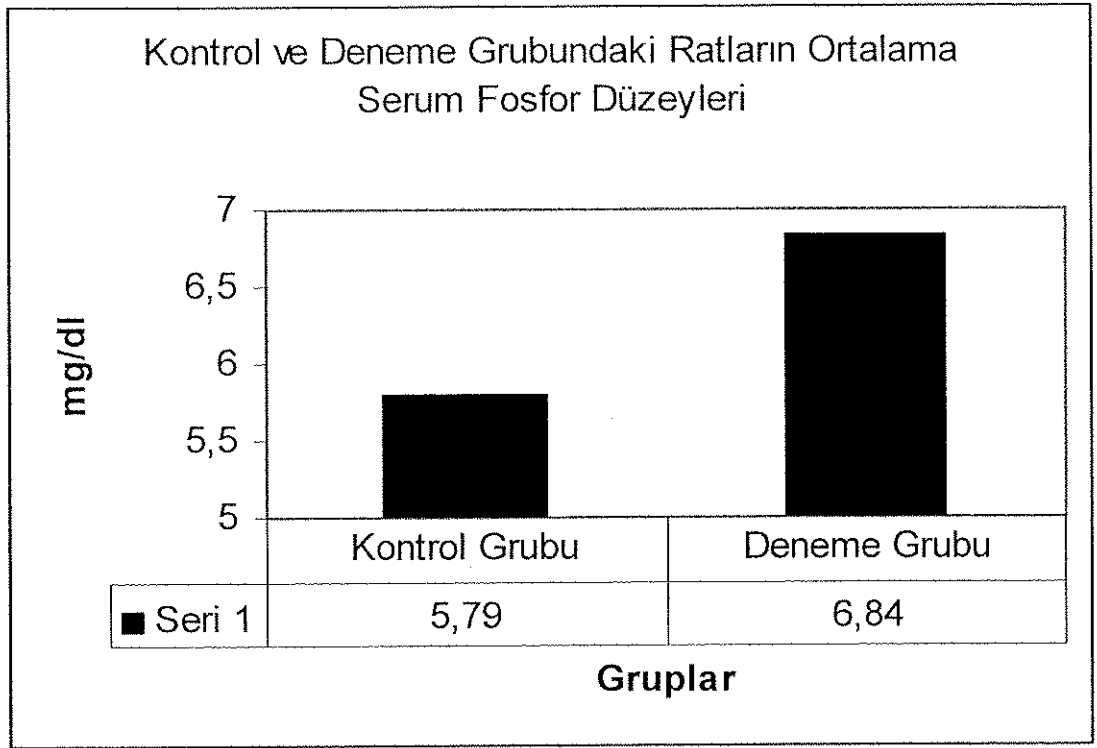
Şekil 5' de görüldüğü gibi diabetli ratların ortalama serum kalsiyum düzeylerinin sağlıklı ratlara göre biraz daha düşük olduğu görüldü. Sağlıklı hayvanlarda  $9.92 \pm 0.41$  mg/dl olan serum kalsiyum konsantrasyonlarının şeker hastalığı oluşturulmuş hayvanlarda  $9.75 \pm 0.51$  mg/dl düzeyine gerilediği gözlemlendi. Ancak, bu azalmanın istatistiksel olarak bir değer ifade etmediği görüldü ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 5.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum kalsiyum düzeyleri

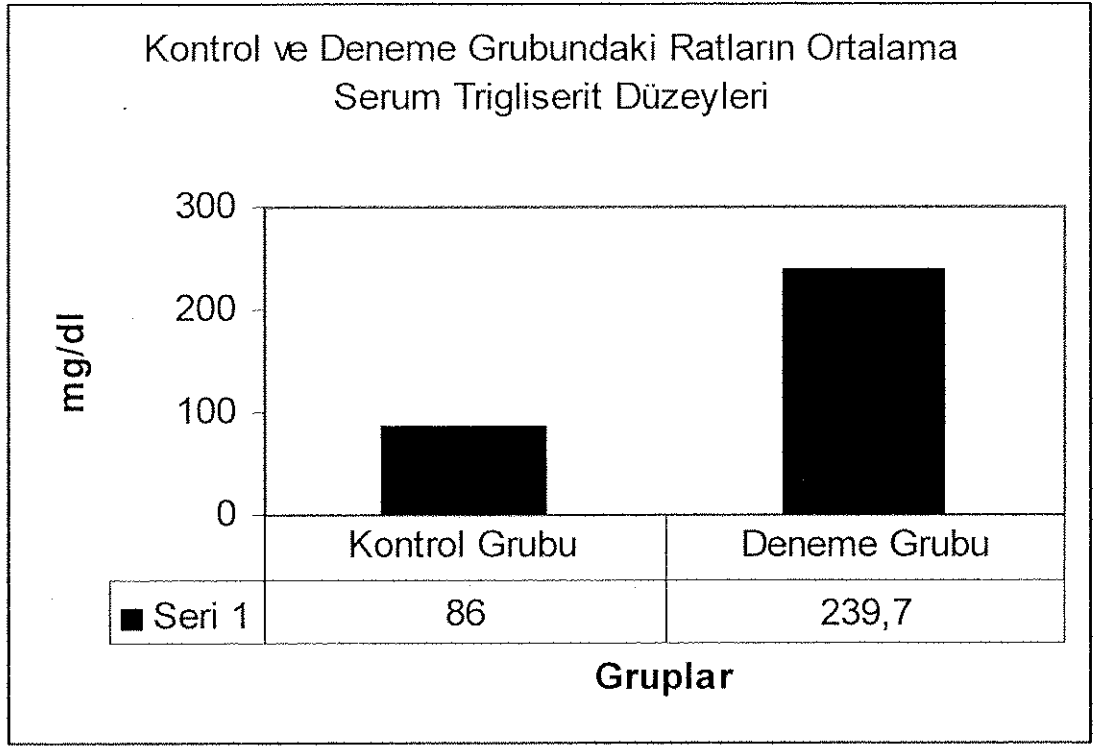


Şekil 6' da görüldüğü gibi serum fosfor düzeyleri yönünden ise sağlıklı ve hasta hayvanların serum kalsiyum düzeylerine göre zıt bir tablo sergilediği gözlemlendi. Kontrol grubu hayvanlarda  $5.79 \pm 1.16$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum fosfor düzeyleri deneme grubu hayvanların serumlarında bir artış göstererek  $6.84 \pm 0.60$  mg/dl olarak belirlendi. Ancak iki gruptaki hayvanların serum fosfor düzeyleri arasındaki farklılığın serum kalsiyum düzeylerinde olduğu gibi istatistiksel olarak bir anlam arz etmediği belirlendi ( $p > 0.05$ ).



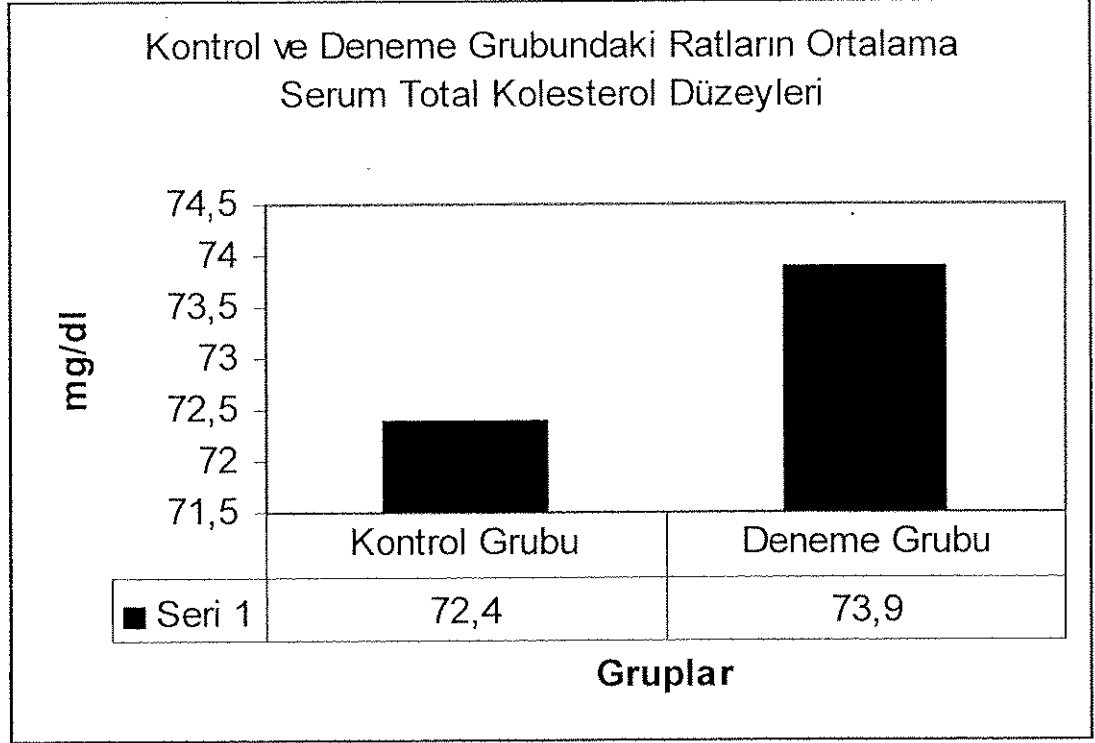
**Şekil 6.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum fosfor düzeyleri

Şekil 7' de görüldüğü gibi sağlıklı ve diabetli ratlar karşılaştırıldığında serum trigliserit düzeylerinin hasta hayvanlarda aşırı derecede arttığı gözlemlendi ( $p < 0.01$ ). Sağlıklı hayvanların serum trigliserit düzeyleri  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl iken hasta ratların serum trigliserit düzeylerinin  $239.70 \pm 244.46$  mg/dl'ye yükseldiği gözlemlendi. Diğer yandan, serum trigliserit düzeylerinde çok belirgin bir artış gözlenirken bu artışın total kolesterole aynı oranda yansımadağı tespit edildi.



**Şekil 7.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum trigliserit düzeyleri

Şekil 8' de görüldüğü gibi sağlıklı hayvanlarda  $72.40 \pm 8.69$  mg/dl olarak tespit edilen total kolesterol düzeyi hasta hayvanlarda az da olsa bir artış göstererek  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl'ye yükseldiği belirlendi. Hafif sayılabilecek düzeyde görünen bu artış yine de istatistiksel olarak bir anlam ifade etmekteydi ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 8.** Streptozotosin uygulanarak diabet oluşturulan ratlar ile kontrol grubu ratların serum total kolesterol düzeyleri

## 8.2. Tartışma

Diabetes Mellitus yaklaşık 3500 yıldır insanlar tarafından bilinen ve serum glukoz düzeyinin kronik olarak yüksek seyretmesi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisinde çok önemli adımlar atılmış olmasına karşın, Diabetes Mellitus milyonlarca insanın sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir ve her geçen gün bu hastalara yenileri eklenmektedir. Bilindiği gibi hiperglisemi organizmanın sadece belli organ ve dokuları üzerinde değil organizmanın bütün organ ve dokuları üzerinde yıkıcı etkiye sahiptir. Doku ve organlar hiperglisemiden aynı oranda zarar görmezler. Bazı doku ve organlar hiperglisemiye karşı daha duyarlıdır. Bunların başında gözün korneası, böbrekler ve sinir sistemi gelir. Hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlar ile dokular üzerindeki oluşturduğu hasarın biyokimyasal mekanizmaları kısmen açıklanmış, fakat bu tam olarak mümkün olmamıştır. Bu yönde yapılan çalışmalar hem diabetli insanlar üzerinde hem de hayvan deneylerinde deneysel diabet oluşturularak devam etmektedir.

Bu çalışmada streptozotosin uygulanan ratların serum glukoz düzeyleri ile sağlıklı hayvanların serum glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında deney grubundaki hayvanların serum glukoz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Bu sonuç daha önce birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da streptozotosinin diabet oluşturulmasında etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaya başlamadan önce taranan makalelere bakılarak 10 adet rata 40 mg/kg streptozotosin uygulandı ve bu miktardaki streptozotosinin diabet oluşturmak için yeterli olmadığı görüldü. Bu ön çalışmayı takiben 50 mg/kg streptozotosin uygulanması tercih edildi. Bu çalışma için uygulanan 50 mg/kg streptozotosinin deneysel çalışmalar için en uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

Diabetli hastaların serum glukoz düzeyleri sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek seyrederken, bu hastaların hepatositleri glukozu karşı açlık çekmektedir. Doğal olarak da şeker hastalarının karaciğerleri bu hastalıktan olumsuz yönde etkilenmektedir (Plaschke ve Hoyers, 1993). Bilindiği gibi karaciğer çok değişik

fonksiyonlara sahip kompleks bir organdır. Besinler ile alınan karbonhidratlar, proteinler ve yağlar bu organda metabolize edilirler. Ayrıca, bu organda safra asitleri, hormonlar, triaçilgliseroller ile birçok enzim ve protein sentez edilir. Bu organdaki hücrelerin şeker hastalığı sonucu enerji ihtiyacı olarak glukozu kullanamamaları sonucu sadece karaciğer değil, organizmanın geneli olumsuz yönde etkilenmektedir (Chiang, 2004; Arakawa ve ark., 2004). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar da organizmanın genelini etkilediğini doğrular niteliktedir. Ayrıca, bu çalışmada diabetli ratların albumin, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde gözlenen farklılıklar, Sanches ve ark. (2000) tarafından Diabetes Mellitusun karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği yönündeki ifadelerini desteklemektedir.

Diabetli bireylerin serum sialik asit düzeylerinin arttığına (Crook ve ark., 1994; Gavella ve ark., 2003; Narayanan, 1994; Shvarts ve Paukman, 1971; Yokoyama ve ark., 1995) veya değişmediğine ilişkin (Crook ve ark., 2000a; Deepa ve ark., 1998; Tüzün ve ark., 1997; Vijay ve ark., 1998) çalışmalar mevcuttur. Total sialik asidin belirli diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Paszowska ve ark., 1998; Patel ve ark., 1995; Powrie ve ark., 1996; Tomino ve ark., 1988). Ancak, son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda retinopati ve mikrovasküler komplikasyonlarla karakterize bazı hiperglisemili bireylerde serum total sialik asit düzeylerinde bir değişikliğin meydana gelmediği bildirilmiştir (Crook ve ark., 2000; Deepa ve ark., 1998; Vijay ve ark., 1998) . Bu çalışmada, streptozotosin ile diabet oluşturulan ratların serum total sialik asit konsantrasyonları  $1534.87 \pm 524.38$  µg/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubu ratların serum total sialik asit konsantrasyonları ise  $1558.11 \pm 289.41$  µg/ml olarak belirlendi. Kontrol grubundaki ve deney grubundaki ratlarda serum sialik asit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi. Bu çalışma, diabetli bireylerin serum sialik asit düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar ile (Narayanan, 1994; Shvarts ve Paukman, 1971) uyumsuzluk gösterirken, sialik asit düzeylerinin değişmediğini rapor eden çalışmalar (Crook ve ark., 2000; Deepa ve ark., 1998; Tüzün ve ark., 1997; Vijay ve ark., 1998) ile uyum içerisindedir. Hiperglisemili bireylerde gözlenen hiperkolesteremi ile birlikte serum sialik asit konsantrasyonlarının arttığına ilişkin

araştırmalar da mevcuttur(Crook ve ark., 2000). Ancak, bu çalışmada serum total kolesterol düzeyi ile serum sialik asit düzeyleri arasında bir korelasyonun varlığı saptanmadı.

Serum glukoz düzeyi diabet tanı değerlerinde bulunan bireylerde glikoneogenez artar ve buna bağlı olarak da protein sentezinde azalma görülür. Özellikle esansiyel ve ketojenik aminoasitler hızla yıkıma uğrar. Yıkılan proteinlerin yerine yenisi sentezlenemediği için negatif azot bilançosu görülür (Mansour ve ark., 2002; Yenigün, 1995). Bu çalışmada, sağlıklı hayvanlarda  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl olarak ölçülen serum total protein konsantrasyonlarının hasta hayvanlarda  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl'ye düştüğü tespit edildi. Diabetli ratların serum total protein düzeylerinde gözlenen bu azalma, diabet oluşturulan ratlarda negatif bir azot dengesinin varlığını göstermektedir. Bu sonuç daha önceki çalışmalara paralellik arz etmektedir. Ancak, bu düşüş daha önceki çalışmaların aksine istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemekteydi. Bunun nedeni olarak deneme grubundaki ratların diabetli olarak sadece üç hafta süre ile yaşamalarına izin verilmesi ve buna bağlı olarak sistemin genelinde gözlenen olumsuz tablonun henüz protein sentezine tam olarak yansımadiğı düşünülmektedir.

Daha önce alloxan ile deneysel diabet oluşturulmuş ratlarda (Mansour ve ark., 2002) yapılan bir çalışmada ve diabetli hastalarda (Smulders ve ark., 1998) artmış rner albumin atılımının, endotelial fonksiyon bozukluğu ve kronik yangılarla aynı süreç içerisinde paralel olarak geliştiği, zamanla tablonun ağırlaştığı ve ilerlediği bildirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu hayvanlarda  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum albumin konsantrasyonu deneme grubundaki ratların serumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ( $p < 0.05$ ) göstererek  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl olarak tespit edildi. Albumin serum proteinlerinin % 50'sini oluşturur. Karaciğerin bir gün içerisinde sentezlediği albumin miktarı karaciğer tarafından sentezlenen bütün proteinlerin %25'lik bir kısmını teşkil eder. Hepatik yetmezlik çok şiddetli olmadığı sürece hepatic albumin sentezi önemli ölçüde azalmaz. Hipoalbuminemi oluşması için karaciğer fonksiyonunun ortalama % 80 azalması

gerekir. Bu veriler ışığında deneme grubu hayvanlarda gözlenen serum albumin konsantrasyonlarındaki bu azalma karaciğerde albumin sentezinde gözlenen bir aksamadan değil daha çok renal glomerular filtrasyon bozukluğu sonucu böbrekler yoluyla albumin kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bilindiği gibi albumin kanda yağda eriyen vitaminler, bazı hormonlar, safra asitleri gibi birçok molekülün taşınmasına aracılık eder. Diabetli hastaların serum albumin düzeylerinde gözlenen bu düşüş albumin kanda taşınmasında aracılık ettiği birçok molekülün (minarel ve vitaminler gibi) metabolizmasında komplikasyonların görülmesi mümkündür.

Diyabetik bireylerde osteoporoz oluştuğu ile ilgili daha önceden yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Biberoğlu, 1998; Schwartz, 2003). Hipergliseminin osteoblastların proliferasyonu üzerine baskılayıcı bir etkisinin olduğu, azalan osteoblast aktivitesi ostoklast aktivitesinde bir aktivite kaybının görülmemesiyle birlikte kemiklerden mobilize edilen kalsiyum ve fosforun yerine konulamadığı ve sonuç olarak da deformasyon şekillendiği bildirilmiştir (Biberoğlu, 1998; Schwartz, 2003). Bunlara ilaveten yüksek kan şekeri 1-25 dihidroksikolekalsiferol oluşumuna engel olduğu, dolayısıyla barsak epitelyum hücrelerinde kalsiyum bağlayan protein sentezinin azaldığı ve sindirim kanalından emilen kalsiyumun azalması sonucu hipokalsemin şekillenebileceği bildirilmiştir (Biberoğlu, 1998; Schwartz, 2003). Diabetli bireylerin yaklaşık % 20 si osteoporoz ile karşı karşıya kalmaktadırlar (Schwartz, 2003). Ancak deneysel olarak diabet oluşturulan bu çalışmada serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri yönünden kontrol grubu hayvanlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılığın bulunmadığı gözlenmiştir. Gerçi diabetli hastaların serum kalsiyum düzeyleri biraz düşüş göstermiş ve fosfor düzeyleri ise biraz artmış olmasına karşın her ikisinde de istatistiksel anlamlılığı ifade eden p değeri 0.05'in üzerinde bulunmuştur. Bu iki parametrede istatistiksel olarak bir anlam görülmemesinin nedeni büyük bir olasılıkla ratların serumlarında yapılan ölçümlerin diabetin şekillenmesinden çok kısa bir süre sonra yapılmış olmasıdır. Sistemik bir rahatsızlığı ortaya çıkması için daha uzun süreye ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

Kontrol olguları ile karşılaştırıldığında diabetik hastalar yüksek serum trigliserit düzeyi gösterirler (Garg, 1992; Howard, 1987; Kreisberg, 1998; O'Brein ve ark., 1998; Stern ve Haffner, 1991; Taskinen, 1990; ). Bu çalışmanın sonucu deneysel diabet oluşturulan hiperglisemili ratların serumlarında gözlenen hiperlipidemi olgusu, daha önce rapor edilen ve diabetik hastaların trigliserit düzeylerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Diabetes mellitus ile birlikte görülen lipideminin nedeni, kan dolaşımında bulunan lipoprotein lipaz enziminin insülin noksanlığından dolayı aktive edilememesidir (Turgut, 2000). Diabetli ratların serumlarında gözlenen kolesterol artışı da zaten hiperlipiteminin doğal bir sonucu olarak algılanabilir. Ayrıca, hipoalbuminemi olgularında karaciğerde lipoprotein sentezi artar ve buna bağlı olarak da hiperkolesterolemi şekillenir. Diabetli hastalarda VLDL ve LDL sentezi artarken diğer yandan kolesterolün karaciğerde katabolize edilmesi yavaşlar. Buna bağlı olarak da serum kolesterol düzeyi artar (Turgut, 2000).

Sonuç olarak, streptozotosin ile diabet oluşturulan ratların serum albumin, triaçilgliserol ve kolesterol düzeyleri kısa süreli hiperglisemi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde değişimler göstermektedir. Dolayısıyla, diabet tanısı konan bireylerde kan glukoz düzeyinin regülasyonunu takiben öncelikli olarak serum albumin, triaçilgliserol ve kolesterol düzeylerinin düzenlenmesine yönelik tedavi uygulanmasının diabetin komplikasyonlarını minimize edeceği düşünülmektedir.



## 9. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada streptozotosin ile deneysel olarak diabet oluşturulan 10 adet Wistar ratların serumlarında total sialik asit, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ölçüldü. Diabetik ratların serumlarında ölçümleri yapılan parametreler, sağlıklı hayvanlarda da tespit edilerek iki grup arasındaki farklılıklar tespit edilmeye çalışıldı. Ortalama serum glukoz konsantrasyonları diabetik ratlarda  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl düzeyinden  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl seviyesine çıktığı tespit edildi. Kontrol grubu hayvanlarda  $1558.11 \pm 289.41$  µg/ml olarak belirlenen ortalama serum total sialik asit düzeyleri deneme grubundaki hayvanlarda ise  $1534.87 \pm 524.38$  µg/ml düzeyinde bulunduğu belirlendi. Kontrol grubu hayvanlarda  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl olarak belirlenen ortalama serum total protein konsantrasyonu serum glukoz düzeyi diabet tanı sınırları içerisinde bulunan ratlarda  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl olarak tespit edildi. Serum glukoz düzeyi normal sınırlar içinde bulunan ratların serumlarında  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl olan ortalama serum albumin konsantrasyonları serum glukoz düzeyleri streptozotosin enjeksiyonundan sonra yükselen hayvanların serumlarında ortalama  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl olarak belirlendi. Sağlıklı hayvanlarda  $9.92 \pm 0.41$  mg/dl olan serum kalsiyum konsantrasyonlarının şeker hastalığı oluşturulmuş hayvanlarda  $9.75 \pm 0.51$  mg/dl olarak bulundu. Serum fosfor düzeyleri yönünden ise sağlıklı ve hasta hayvanların serum kalsiyum düzeylerine göre zıt bir tablo sergilediği gözlemlendi. Kontrol grubu hayvanlarda  $5.79 \pm 1.16$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum fosfor düzeylerinin deneme grubu hayvanların serumlarında bir artış göstererek  $6.84 \pm 0.60$  mg/dl' ye çıktığı tespit edildi. Sağlıklı ve diabetli ratlar karşılaştırıldığında sağlıklı ratlarda  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl olarak tespit edilen serum trigliserit düzeylerinin hasta ratlarda  $239.70 \pm 244.46$  mg/dl'ye yükseldiği gözlemlendi. Diğer yandan, sağlıklı hayvanlarda  $72.40 \pm 8.69$  mg/dl olarak tespit edilen total kolesterol düzeyi hasta hayvanlarda az da olsa bir artış göstererek  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl'ye yükseldi.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında, farklı çalışmalarda değişik dozlar önerilmesine karşın, Wistar ratlarda streptozotosin ile diabet oluşturulmak için

50 mg/kg streptozotosin uygulanmasının uygun olacağı görülmektedir. Ayrıca, hiperglisemili ratların ortalama serum albumin miktarı istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken, serum total protein düzeylerinde anlamlı bir farklılığın görülmeişinin nedeni olarak nefronlardan albumin kaybının olduğu, ancak karaciğerde protein sentezinin 21 günlük hiperglisemiden çok fazla etkilenmediği söylenebilir. Hiperglisemili ratlarda gözlenen hiperlipidemi ve hiperkolesteremi olguları diabetli hayvanlarda lipit metabolizmasının protein metabolizmasından daha kısa süre içinde olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu sonuç, diabet tanısı konulan bireylerde kan şekerini düşürmeye yönelik yapılan çalışmaların yanı sıra serum triačilgliserol ve kolesterol düzeylerini düşürmeye yönelik çalışmaların da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Hiperglisemili ratların kalsiyum ve fosfor düzeylerinde sağlıklı hayvanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın gözlenmemesi, dieabetin erken dönemlerinde osteoporoz tedavisine gerek olmadığını, öncelikle kan glukoz düzeyinin regülasyonuna çalışılması gerektiğini göstermektedir. Daha önce birçok çalışmada diabetli bireylerin serum sialik asit düzeylerinin artış göstermeği yönündeki çalışmaların aksine bu çalışmada diabetli ratların serum total sialik asit konsantrasyonlarının etkilenmediği görüldü. Kısa süreli diabet olgularında serum total sialik asit düzeylerinde bir farklılık gözlenmezken kronik diabet olgularında serum total sialik asit düzeylerinin artışının nedenlerinin araştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

## ÖZET

### Deneyisel Diabet Oluşturulan Ratlarda Serum Sialik Asit Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişiklikler

Bu çalışmada Diabetes Mellitusun ratların serum total sialik asit, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, trigliserit ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı. Bunun için 10 adet Wistar ratta deneyisel olarak diabet oluşturuldu. Deneyisel diyabet oluşturmak için 0,01 M sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içinde streptozotosin (572201, Calbiochem) 50mg/kg intraperitoneal olarak deneme grubuna (n=10) tek doz enjekte edildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı yolla ve eşit miktarda 0.01 M sodyum sitrat tamponu enjekte edildi.

Streptozotosin enjeksiyonunu takiben 21. günde diabetin şekillenip şekillenmediğini belirlemek amacı ile deneme grubundaki ratların açlık kan şekeri glikometre (Accu-Check Active, Roche/İsviçre) ile ölçüldü. Glikometre ile yapılan ölçümlerde deneme grubundaki bütün hayvanlarda kan şekerinin kontrol grubu değerlerinin üzerinde olduğu gözlemlendi. Deneme grubundaki ratlarda diabet şekillendiği belirlendikten sonra ratlar eter anestezisine alındı. Ratların kuyruk uçları kesilerek ependorf santrifüj tüplerine kanları alındı. Ependorf tüpler 3000 rpm'de 12 dakika santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Serum glikoz, total protein, albumin, trigliserit, kolesterol, kalsiyum ve fosfor ölçümleri hazır ticari kitler (Med-Kim, İzmir/Türkiye) kullanılarak otoanalizörde (ILAB 900) gerçekleştirildi. Kalan numuneler -20°C donduruldu ve sialik asit analizlerin yapılacağı güne kadar orada muhafaza edildi.

İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenen parametrelerde bu farklılığın nedenleri irdelendi. Sağlıklı ratlarda ortalama  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl olarak ölçülen serum glukoz düzeyi hasta hayvanlarda  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl olarak ölçüldü. Kontrol grubu hayvanlarda  $1558.11 \pm 289.41$  µg/ml olarak belirlenen ortalama serum total sialik asit düzeylerinin deneme grubundaki hayvanlarda hafif bir düşüş gösterdiği ve ortalama  $1534.87 \pm 524.38$  µg/ml düzeyinde bulunduğu belirlendi. Diabetli ratların

serumlarında  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum total protein düzeyleri streptozotosin enjeksiyonu yapılan hayvanların serumlarında  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl olarak tespit edildi. Serum glukoz düzeyi referans değerleri arasında bulunan ratların serumlarında  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl olan ortalama serum albumin konsantrasyonları serum glukoz düzeyleri diabet tanı sınırları içinde bulunan hayvanların serumlarında ortalama  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl olarak belirlendi. Sağlıklı hayvanlarda  $9.92 \pm 0.41$  mg/dl olan serum kalsiyum konsantrasyonlarının şeker hastalığı oluşturulmuş hayvanlarda  $9.75 \pm 0.51$  mg/dl düzeyine gerilediği gözlemlendi. Serum fosfor düzeyleri yönünden ise sağlıklı ve hasta hayvanların serum kalsiyum düzeylerine göre zıt bir tablo sergilediği gözlemlendi. Kontrol grubu hayvanlarda  $5.79 \pm 1.16$  mg/dl olarak ölçülen ortalama serum fosfor düzeyleri deneme grubu hayvanların serumlarında  $6.84 \pm 0.60$  mg/dl olarak tespit edildi. Sağlıklı ve diabetli ratlar karşılaştırıldığında sağlıklı ratlarda  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl olarak tespit edilen serum trigliserit düzeylerinin hasta ratlarda  $239.70 \pm 244.46$  mg/dl'ye yükseldiği gözlemlendi. Diğer yandan, sağlıklı hayvanlarda  $72.40 \pm 8.69$  mg/dl olarak tespit edilen total kolesterol düzeyinin hasta hayvanlarda az da olsa bir artış göstererek  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl'ye yükseldiği belirlendi.

Sonuç olarak, streptozotosin ile oluşturulan Diabetes Mellitus 21 gün gibi kısa bir süre içinde karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi açığa çıkmaktadır. Diabetes Mellitusun erken dönemlerinde serum sialik asit düzeylerinde istatistiksel olarak bir farklılık ortaya çıkmamaktadır.

## SUMMARY

### **Concentrations of Serum Sialic Acid and Some Biochemical Parameters in Rats with Streptozotosin Induced Diabetes Mellitus**

In this study, the effects of Diabetes Mellitus on serum total sialic acid, total protein, albumin, calcium, phosphor, triglyceride, and on total cholesterol concentrations were examined. Diabetes Mellitus was induced in 10 Wistar rats using by streptozotosin (572201, Calbiochem) 50 mg/kg intraperitonally in 0.01 M sodium citrat solution (pH 4.5). Likewise, to control animal's equal amounts of 0.01 M sodium citrat solution was given intraperitonally.

To determine whether Diabetes Mellitus was occurred, following the injection of streptozotosin at the day of 21 blood glucose levels of rats were detected using a glicometer (Accu-Check Active, Roche/Switzerland). Blood glucose concentrations of streptozotosin given rats were above the reference values. Blood was collected from the tip of tail of rats under the ether anesthesia. Blood was centrifuged at 3000 rpm for 12 min and serum was separated. Serum concentrations of glucose, total protein, albumin, triglyceride, cholesterol, calcium and phosphor were detected using commercial available kits (Med-Kim, Izmir/Turkey) at an otoanalyser (ILAB 900). The rest of samples were kept frozen at -20°C until the analyses of sialic acid were conducted.

We tried to find out the reasons for the differences between control and experimental animals. The mean concentration of serum glucose was detected in healthy animals as  $171.20 \pm 43.32$  mg/dl, while the mean serum glucose level of diseased animals was  $436.10 \pm 175.34$  mg/dl. Concerning serum total sialic acid content in diabetic rats there was a moderate decrease, namely in healthy animals the mean serum total sialic acid concentration was  $1558.11 \pm 289.41$  µg/ml, whereas the mean level of serum sialic acid in diseased animals was  $1534.87 \pm 524.38$  µg/ml. The mean serum total protein concentration in streptozotosin administrated animals decreased from  $7.51 \pm 0.33$  mg/dl to  $7.08 \pm 0.98$  mg/dl. The mean albumin

concentration in serum of rats with high level of glucose was  $3.13 \pm 0.40$  mg/dl, while the serum levels of the same parameter was  $3.80 \pm 0.19$  mg/dl. Diabet induced rats showed lower serum calcium level ( $9.75 \pm 0.51$  mg/dl) that that of control rats ( $9.92 \pm 0.41$  mg/dl). On the other hand, the mean serum phosphor level in diabetic rats ( $6.84 \pm 0.60$  mg/dl) was higher than that of non-diabetic rats ( $5.79 \pm 1.16$  mg/dl). Compared to the control animals the mean serum trigliserid level was increased from  $86.00 \pm 66.46$  mg/dl to  $239.70 \pm 244.46$ . As to serum colesterol concentrations, however, increased from  $72.40 \pm 8.69$  mg/dl to  $73.90 \pm 23.06$  mg/dl.

In conclusion, even in a short time such a 21 days carbohydrate, protein and lipit metabolism of rats with streptozotosin induced Diabetes Mellitus were affected adversely. Especially, hipoalbuminemie, hiperlipitemie and hipercholesteremie are encountered in the early phases of Diabetes Mellitus. On the other hand, serum sialic acid concentrations are not affected in the early times of Diabetes Mellitus.

**TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans tez çalışmalarım boyunca her türlü yardım, ilgi ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım sayın Doç. Dr. Kamil SEYREK'e, ADÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK ve diğer öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Funda Kırıl ile Pınar Alkım Ulutaşa ve çalışmalarım sırasında yaptığı katkılardan dolayı Araş. Gör. Hasan Akşit'e teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

AHMED, S. S., JAKERI, G. A., NARANG, R. M., REGAN, T. J., 1975, Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus, *Am. Heart. J.*, 89, 153-158.

ALEKSANDROVSKI, Y. A., 1998, Molecular mechanisms of diabetic complications, *Biochemistry (Mosc)*, 63, 1249-1257.

ARAKAWA, Y., MORIYAMA, M., ARAKAWA, Y., 2004, Liver cirrhosis and metabolism (sugar, protein, fat and trace elements), *Hepatology Research*, 30(1), 46-58.

ATROSHI, F., PARANTIANEN, J., SANKARI, S., SALONIEMI, H., 1986, Possible role of sialic acid in bovine mastitis with particular reference to milk electrical conductivity, *J. Vet. Med. B.*, 33, 620-627.

BAĞRIAÇIK, N., 1997, Diabetes mellitus tanımı , tarihçesi , sıklığı ,I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul.

BANTING, F. G., BEST, C. H., COLLIP, J. B., CAMPBELL, W. R., FLETCHER, A. A., 1991, Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report.1922., *CMAJ.*, 145(10), 1281–1286.

BİBEROĞLU,S.,1998, Sekonder Osteoporoz. In: *Osteoporoz* Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 56-72.

BROWNLEE, M., 2000, Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, 414, 813-820.



CALISKAN, D., OZDEMIR, O., OCAKTAN, E., IDIL, A., 2006, Evaluation of awareness of Diabetes Mellitus and associated factors in four health center areas , *Patient Education and Counseling*, 62(1), 142-147.

CHANG, J. M., KUO, M. C., KUO, H. T., CHIU, Y. W., CHEN, H. C., 2005, Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels In patients and rats with diabetic nephropathy, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 146(4), 210-215.

CHIANG, J., 2004, Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms, *Journal of Hepatology*, 40(3), 539-551.

COHEN, M. P., SURMA, M. L., WU, Y. Y., 1982, In vivo biosynthesis and turnover of glomerular basement membrane In diabetes. *Am J Physiol* 242, 385-389.

CROOK, M., EARIE, K., MOROCUTTI, A., YIP, J., VIBERTI, G., PICKUP, J. C., 1994, Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease is increased in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diabetes Care*, 17, 305–310.

CROOK, M., KHANDHADIA, S., LUMB, P., RIDHA, A., HUSSAIN, A., 2000a, No difference in serum sialic acid in type 2 diabetic patients from the United Arab Emirates with and without diabetic retinopathy, *Diabetes Res Clin Pract*, 47,147–150.

CROOK, M., CARTWRIGHT, K., LUMB, P., WORSLEY, A., 2000b, Serum sialic acid in young type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 47, 119–122.

DEEPA, R., REMA, M., MOHAN, V., 1998, Lack of association between serum sialic acid levels and retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 41,165–169.

DINISTRAN, A., SCHAWARD, M., 1981, Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in cancer, *Clinical Chemistry*, 27, 1734-1739.

DODSON, G., 2002, Dorothy Mary Hodgkin, O.M. Biographical Memoir, The Royal Society, London, 1-25.

DRURY, Y. P. L., WATKINS, P. J., VIBERTI, G. C., WALKER, J. D., 1989, Diabetic nephropathy. *Br Med Bull* 45, 127-147.

EKMEKTZOGLU, A., ZOGRAFOS, C. G., 2006, A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism In wound healing. *World Journal of Gastroenterology*, 12(17), 2721-2729.

FARHANGKHOEE, H., KHAN, Z. A., KAUR, H., XIN, X., CHEN, S., CHAKRABARTI, S., 2006, Vascular endothelial dysfunction In diabetic cardiomyopathy: Pathogenesis and potential treatment targets, *Pharmacology & Therapeutics*, 111(2), 384-399.

FELDMAN, E. C., 1983, Disease of Endocrine Pancreas. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia. W.B. Saunders Company. (2nd Ed) Chapt. 67(2); 1615-1650.

FITZGERALD, M. C. E., CALDWELL, R. B., 1990, The retinal microvasculature of spontaneously diabetic BB rats: Structure and luminal surface properties. *Microvasc Res* 39, 15-27.

GARG, A., 1992, Lipid-lowering therapy and macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, 41(2) 111-115.

GAVELLA, M., LIPOVAC, V., CAR, A., VUCIC, M., SOKOLIC, L., RAKOS, R., 2003, Serum sialic acid in subjects with impaired glucose tolerance and in newly diagnosed type 2 diabetic patients, *Acta Diabetol*, 40, 95–100.

GÜNGÖR, Ö., SUNAR, B., ÖZÇELİK, F., AKTAŞ, Z., GÖKMEN, S. S., 2004, Akut myokard infarktüsünde sialik asit düzeyleri ve seruloplazmin ile ilişkisi, *Türk Biyokimya Dergisi*, 29(3), 226-231.

HAFFNER, S., 2006, Diabetes and the metabolic syndrome-When is it best to intervene to prevent?, *Atherosclerosis Supplements*, 7(1), 3-10.

HARRIS, M. I., FLEGAL, K. M., COWIE, C. C., EBERHARDT, M. S., GOLDSTEIN, D. E., LITTLE, R. R., 1998, Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 21(4), 518-554.

HARDING, A. H., GRIFFIN, S. J., WAREHAM, N. J., 2006, Population impact of strategies for identifying groups at high risk of type 2 diabetes, *Preventive Medicine*, 42(5), 364-368.

HAUSLER, H. R., SIBAY, T. M., STACHOWSKA, B., 1963, Observations of retinal Icroaneurysmis in a metahypophyseal diabetic Chinese diabetic hamster. *Amer J Ophthalmol*, 56, 242-244.

HOWARD, B. V., 1987, Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res.*, 28, 613-628.

HUANGA, E. J., KUOC, W. W., CHEND, Y. J., CHENE, T. H., CHANGF, M. H., LUG, M. J., TZANGH, B. S., HSUI, H. H., HUANGH, C. Y., LEEJ, S. D., 2006, Homocysteine and other biochemical parameters in Type 2 diabetes mellitus with

different diabetic duration or diabetic retinopathy, *Clinica Chimica Acta*, 366(1-2) 293-298.

KALTNER, H., STIERSTORFER, B., 1998, Animal lectins as cell adhesion molecules. *Acta Anat.*, 161, 162-179.

KANNEL, W. B., HJORTLAND, M., CASTELLI, W. P., 1974, The role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Amer J Cardiol* 34, 29-35.

KELM, S., SCHAUER, R., 1997, Sialic acid in molecular and cellular interactions, *International Review of Cytology*, 175, 137-240.

KHAN, A. Z., FARHANGKHOEE, H., CHAKRABARTI, S., 2006, Towards newer molecular targets for chronic diabetic complications, *Current Vascular Pharmacology*, 4, 45-57.

KINOSHITA, J. H., NISHIMURA, C., 1988, The involvement of aldose reductase in diabetic complications, *Diabetes Metab Rev*, 4, 323-337.

KOYA, D., KING, G. L., 1998, Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47, 859-866.

KREISBERG, R. A., 1998, Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 82, 67-73.

MALYKH, Y. N., SCHAUER, R., SHAW, L., 2001, N-Glycaneuraminic acid in human tumours, *Biocimie*, 83, 623-634.

MALYKH, Y. N., KING, T. P., LOGAN, E., KELLY, D., SCHAUER, R., SHAW, L., 2003, Regulation of N-glycolylneuraminic acid biosynthesis in developing pig small intestine, *Biochem. J.*, 370, 601-607

MANSOUR, H. A., NEWAIRY, A. A., YOUSEF, M. I., SHEWEITA, S. A., 2002,

Biochemical study on the effects of some Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats, *Toxicology*, 170, 221–228.

MESA, J., SALCEDO, D., CALLE, H., DELGADO, E., NÓVOA, J., HAWKINS, F., NAVARRETE, G. S., PARRAMÓN, M., ACOSTA, D., 2006, Detection of ketonemia and its relationship with hyperglycemia in type 1 diabetic patients, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 72(3), 292-297.

MIEKO, S., HIROMI, K., HAYAMI, N., KAZUE, K., MASAHIRO, H., MASAFUMI, M., KOHEI, K., MASAACKI, E., 2006, Plasma lipid levels and nutritional intake in childhood and adolescence-onset young type 1 diabetic patients in Japan, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 73(1), 29-34.

NARAYANAN, S., 1994, Sialic acid as a tumour marker, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 24, 376-384.

NAYAK, S., BHAKTHA, G., 2005, Relationship between sialic acid and metabolic variables in India type 2 diabetic patients, *Bio Med Central*, 4, 15-23.

NISHIMURA, C., 1998, Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications, *Pharmacol Rev*, 50, 21-33.

NISHIZUKA, Y., 1992, Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 258, 607-614.

O'BRIEN, T., NGUYEN, T. T., ZIMMERMAN, B. R., 1998, Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, 73, 969-976.

PASZKOWSKA, A., BEREC, H., SEMCZUK, A., CYBULSKI, M., 1998, Sialic acid concentration in serum and endometrial cancer patients, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 76, 211-215.

PATEL, P. S., RAVAL, G. N., RAWAL, R. M., PATEL, G. H., BALAR, D. B., SHAH, P. M., PATEL, D. D., 1995, Comparison between serum levels of carcinoembryogenic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer, *Neoplasma*, 42, 271-274.

PILKIS, S. J., EL-MAGHRABI, M. R., CLAUSS, T. H., 1988, Hormonal Regulation of Hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis. *Annu. Rev. Biochem.* 57, 755-783.

PLASCHKE, K., HOYERS, S., 1993, Action of the diabetogenic drug streptozotocin on glycolytic and glycogenolytic metabolism in adult rat brain cortex and hippocampus, *Int. J. Dev. Neurosci* 11(4), 477-483.

POWRIE, J. K., WATTS, G. F., CROOK, M. A., INGHAM, J. N., TAUB, N. A., SHAW, K. M., 1996, Serum sialic acid and the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*, 13, 238-242.

RAJU, V. K., 2003, Susruta of ancient India, *Indian Journal of Ophthalmology*, 51(2), 119-122.

REUTER, G., GABIUS, H.J., 1996, Sialic acids, *Biol. Chem. Hoppe Seyler* 377 325-342.

RODRIGUEZ, A. L., FERRERO, M. A., REGLERO, A., 1995, N-acetyl-D-neuraminic acid synthesis in *Escherichia coli* K1 occurs through condensation of N-acetyl-D-mannozamine and pyruvate. *Biochem J.*, 308, 501-505.

ROKICKI, M., ROKICKI, W., CZYŻEWSKI, K., WOJCIESZEK, E., 1987, Assessment of the usefulness of estimation of sialic acid contents in the blood serum, pulmonary homogenates and urine of patients with lung cancer, *Nowotwory*, 37, 226-231.

ROLO, P. A., PALMEIRA, M. C., 2006, Diabetes and mitochondrial function role of hyperglycemia and oxidative stress, *Toxicology and applied pharmacology*, 212, 167-178.

SANCHEZ, S. S., ABREGU, V., AYBAR, M. J., SANCHEZ, R. A. N., 2000, Changes in Liver Gangliosides in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *Cell Biology International*, 24(12), 897-904.

SANDERS, L. J., 2002, From Thebes to Toronto and the 21st Century: An Incredible Journey, *Diabetes Spectrum* 15(1), 56-60.

SCHAUER, R., 2004, Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man. *Zoology (Jena)*, 107(1), 49-64.

SCHERNTHANER, G., 1996, Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus, *Cardiovascular Alterations In Diabetes Mellitus: Workshop of the International Society for Heart Research XVth World Congress, Diabetes Research and Clinical Practice*, 31(1), 3-13.

SCHWARTZ, A.V., 2003, Diabetes Mellitus: Does It Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 73, 515-519.

SHAMBERGER, R., J., 1984, Serum sialic acid in normal and cancer patients, *J. Clin Chem Clin Biochem*, 22, 647-651.

SHEETZ, M. J., KING, G. L., 2002, Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications, *JAMA*, 288, 2579-2588.

SHVARTS, L. S., PAUKMAN, L. I., 1971, Diabetic angiopathies and mucopolysaccharide metabolism. *Probi Endokrinol*, 17, 37-41.

- SILVER, H., RANGEL, D., MANTOR, D., 1978, Serum sialic acid elevations in malignant melanoma patients, *Cancer*, 41, 1497-1499.
- SOCHOR, M., KUNJARA, S., BAQUER, N. Z., MCLEAN, P., 1991, Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice, *Diabetes*, 40, 1467-1471.
- SMULDERS, Y. M., SLAATS, E. H., RAKIC, M., SMULDERS, F. T. Y., STEHOUWER, A. D. C., SILBERBUSCH, J., 1998, Short-term variability and sampling distribution of various parameters of urinary albumin excretion in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 132(1), 39-46.
- SONG, K. H., LEE, J. W., KOH, J., KIM, H. S., YOUN, J. Y., PARK, H. S., KOH, E. H., KIM, M. S., YOUN, H. J., LEE, K. U., PARK, J. Y., 2004,  $\alpha$ -Lipoic acid prevents diabetes mellitus in diabetes-prone obese rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326(1), 197-202.
- SONMEZ, H., SUER, S., GUNGOR, Z., BALOGLU, H., KOKOGLU, E., 1999, Tissue and serum sialidase concentrations in breast cancer, *Cancer Letters*, 136, 75-78.
- STERN, M. P., HAFFNER, S. M., 1991 Dyslipidemia in type II diabetes. Implications for therapeutic intervention. *Diabetes Care*, 14, 1144-1159.
- SURENDRAN, S., MATALON, R., TYRING, S. K., 2006, Upregulation of aspartoacylase activity in the duodenum of obesity induced diabetes mouse: implications on diabetic neuropathy, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345(3), 973-975.
- SZKUDELSKI, T., 2001, The Mechanism of Alloxan and Streptozotosin Action in B Cells of the Rat Pancreas, *Physiol. Res.*, 50, 536-546.



TASKINEN, M. R., 1990, Hyperlipidaemia in diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 4, 743-775.

TIETZ, N. W., 1986, Carbohydrates, *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 423-447.

TOMINO, Y., INOUE, W., YAGAME, M., NOMOTO, Y., SAKAI, H., ITO, K., 1988, Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy. *J Diabet Complications*, 2, 175-178.

TRUEBLOOD, N., RAMASAMY, R., 1998, Aldose reductase inhibition improves altered glucose metabolism of isolated diabetic rat hearts. *Am J Physiol*, 275, 75-83.

TURGUT, K., 2000, Endokrin, Metabolik ve Lipit Bozuklukları ve Testleri, *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis, Bahçivanlar Basım Sanayi A. Ş.*, 415-487.

TÜZÜN, E., HATEMİ, C. A., MEMİŞOĞLU, K., SAZOVA, O., 1997, Serum sialic acid levels are not altered in streptozotosin (STZ) induced diabetic rats, *Turkish Journal of Medical Sciences* 27, 531-533.

VALENTOVIC, M. A., ALEJANDRO, N., CARPENTER, A. B., BROWN, P. I., RAMOS, K., 2006, Streptozotosin (STZ) diabetes enhances benzo( $\alpha$ )pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats, *Toxicology Letters*, 64(3), 214-220.

VÁSQUEZA, N. A., LASCURAINB, R., CERÓN, E., VANDAD, B., SANDOVALC, G., TAPIAC, A., GUEVARAE, J., FELIPE, L., ZENTENOB, E., 2006, Oral glycine administration attenuates diabetic complications in streptozotosin-induced diabetic rats, *Life Sciences*, 79(3), 225-232.

- VIJAY, V., SNEHALATHA, C., RAMACHANDRAN, A., JAYARAMAN, M., 1998, Serum sialic acid in south Indian type 2 diabetes patients with microvascular complications, *Diabet Med*, 13, 284–285.
- VURAL, P., CANBAZ, M., SELÇUK, D., 1999, Total and lipid bound sialic acid levels in actinic keratosisi and basal cell carcinoma, *Turk. J of Vet. Anim Sci.*, 29, 419-423.
- WARREN, L., 1959, The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem*, 234, 1971–1975.
- WONGKHAM, S., BHUDHISAWASDI, V., CHAU-IN, S., BOONLA, C., MUISUK, K., KONGKHAM, S., WONKHAM, C., BOONSIRI, P., THUWATIJ, P. 2003, Clinical significance of serum total sialic acid In cholangiocarcinoma. *Clinica Chimica Acta*, 327, 139-147.
- YAVUZ, O., CAM, M., BUKAN, N., GUVEN, A., SİLAN, F., 2003, Protective effect of melatonin on beta-cell damage In streptozotosin-Induced diabetes in rats, *Acta Histochem*, 105, 261–266.
- YILMAZ, S., ÜSTÜNDAĞ, B., 2002, .Streptozotosin ile diabet oluşturulan ratların karaciğer ve böbrek dokularında piruvat kinaz aktivite düzeyleri, *Turk. J of Vet. Anim Sci.*, 26, 549-553.
- YENİGÜN, M., 1995, Diabetes Mellitus: Fizyopatolojisi, Heryönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitapevi, 47-81.
- YOKOYAMA, H., JENSEN, J. S., JENSEN, T., DECKERT, T., 1995, Serum sialic acid concentration is elevated in IDDM especially in early diabetic nephropathy, *J Int Med*, 237, 519–523.

ZHAO, Y., FENG, D. D., CHEN, C., 2006, Contribution of adipocyte derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, 804-819.

## ÖZGEÇMİŞ

Devrim Kuşçu 26/10/1975 İzmir'de doğdu. Orta ve lise öğrenimini İzmir Urla Lisesinde tamamladı. Yüksek Öğrenimini Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde 1997 yılında bitirdi. 1997-2005 yılları arasında değişik sektörlerde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. Halen Isparta İli Sütçüler İlçesinde Tarım İlçe Müdürlüğünde görev yapmaktadır.