

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİYABETLİ RATLARDA LİKOPEN UYGULAMASININ
ACE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Biyoloji Öğretmeni Şerif ÖZMUTLU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Semiha DEDE

VAN- 2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİYABETLİ RATLARDA LİKOPEN UYGULAMASININ
ACE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Biyoloji Öğretmeni Şerif ÖZMUTLU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN
Prof. Dr. Semiha DEDE

VAN- 2011

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından 2010-SBE-068 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİYABETLİ RATLARDA LİKOPEN UYGULAMASININ
ACE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Biyoloji Öğretmeni Şerif ÖZMUTLU

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ
/ /2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında yol gösteren, tezin yapılmasında büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Semiha DEDE' ye, yüksek lisans eğitimim sırasında benden yardımlarını esirgemeyen ve tez çalışmam sırasındaki değerli katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Fatmagül YUR ve Prof. Dr. Yeter DEĞER'e ve anabilim dalı öğretim üyelerine, tezin deneme ve laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalındaki yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarım Sevim ÇİFÇİ, Enver CANER, Hatice KAYMAZ ve Ethem YÜZTAŞ'a, tez çalışmamda maddi katkı sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na, ayrıca beni yetiştiren ve her zaman destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
Teşekkür	II
İçindekiler.....	III
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Şekiller.....	VII
Çizelgeler.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Tarihçesi	3
2.1.3. Pankreas.....	4
2.1.4. İnsülin	5
2.1.5. Sınıflandırma.....	8
2.1.6. Tanısı	10
2.1.7. Diyabetin komplikasyonları.....	12
2.1.8. Tedavi.....	14
2.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim	14

2.2.1. Bulunuşu	16
2.2.2. ACE İzoenzimleri	16
2.2.3. Reaksiyon mekanizması	16
2.2.4. Metabolik rolü	17
2.2.4. Klinik önemi.....	19
2.2.4. ACE İnhibitörleri	20
2.2.5. Diyabet ACE ilişkisi.....	21
2.3. Likopen	22
2.3.1. Yapısı	23
2.3.2. Metabolizması	24
2.3.3. Fonksiyonları	24
2.3.4. Diyabette likopen	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereç.....	27
3.1.1. Hayvan materyali	27
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler	27
3.1.3. Kimyasal maddeler	28
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Deneme gruplarının hazırlanması.....	28
3.2.2. Örneklerin toplanması.....	29

3.2.3. Kan glukoz düzeylerinin ölçülmesi	29
3.2.4. HbA1c düzeylerinin ölçülmesi	29
3.2.5. ACE Enzim aktivite tayini	30
3.2.6. İstatistiksel analiz	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
RAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron
Ang II	: Anjiyotensin II
Tip 1 DM	: Genç tip diyabet, IDDM
Tip 2 DM	: Erişkin tip diyabet, NIDDM
WHO	: Dünya sağlık örgütü
NDDG	: National diabetes data grup
OGTT	: Oral glukoz testi
Hba1c	: Glikozillenmişhemoglobin
STZ	: Streptozotosin
i.p	: İntraperitoneal
mg/dl	: Miligram/desilitre
U/L	: Ünite/litre

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pankreasın anatomik konumu	4
Şekil 2. Pankreasın histolojik görünümü	5
Şekil 3. İnsülinin polipeptit yapısı	5
Şekil 4. Preproinsulinin insuline dönüşümü	6
Şekil 5. İnsülinin glukoz alımındaki rolü	6
Şekil 6. İnsülin reseptörleri	7
Şekil 7. Hipergliseminin patofizyolojisi, Tip 2 diyabette yağ asidi sirkülasyonu	8
Şekil 8. Kan glukozu üzerine insülinin düzenleyici etkisi (anonim 8)	8
Şekil 9. HbA1c ölçümü	11
Şekil 10. ACE yapısı	15
Şekil 11. Enzimin hücre zarında bulunuşu	15
Şekil 12. Ang I'ın Ang II'ye dönüşümü.	16
Şekil 13. Bradikininin inaktifleştirilmesi.	17
Şekil 14. ACE'in Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemdeki rolü.	18
Şekil 15. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi	19
Şekil 16. ACE inhibitörleri	21
Şekil 17. Likopenin kimyasal yapısı	24
Şekil 18. Kronik hastalıklardan korunmada likopenin rolü	25

Şekil 19. ACE aktivite tayini için standart eğri ve formül	32
Şekil 20. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)	34
Şekil 21. %HbA1c düzeyler	35
Şekil 22. ACE enzim aktiviteleri	36

ÇİZELGELER

Çizelge 1. Diyabetin komplikasyonları	13
Çizelge 2. ACE kit kimyasallarının hazırlanması	30
Çizelge 3. Standartların hazırlanması	31
Çizelge 4. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)	34
Çizelge 5. %HbA1c düzeyleri	35
Çizelge 6. ACE enzim aktiviteleri (U/L)	36

1.GİRİŞ

Diabetes Mellitus; gelişen ve gelişmekte olan toplumlarda sık görülen ve en çok araştırılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, tedavi ve korunma konusunda daha fazla çalışmalar yapılması gerekmektedir. Diabetes Mellitus, insülin salgılanması, etki mekanizması veya her ikisinde meydana gelen bozukluk neticesinde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarına neden olan, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubunu temsil eder. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrek, kalp gibi organlar olmak üzere damar ve sinirlerde de hasara neden olarak, yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkiler. Çoğu durumda, tanı konulmadan uzun süre önce ortaya çıkan hiperglisemi, organlarda hasara neden olabilir. Bu nedenle Diabetes Mellitus'lu olgularda erken tanının yanı sıra uygun ve etkin tedavi önemlidir. Tüm diyabet vakalarının %80'ini tip II diyabetir ve toplumumuzda % 2-5 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

ACE (Anjiyotensin converting-dönüştürücü enzim), RAS (Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi)'in bir komponentidir. RAS, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde, renal ve kardiyovasküler fonksiyonlar ile arteriyel basıncın kontrolünde rol oynar. ACE, Ang II (anjiyotensin II) aracılığı ile proinflamatuvar olan ve pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol alan sitokinlerin miktarını artırır. Aterosklerotik lezyonların oluşmasında kilit bir rol oynar. Doku ya da dolaşımdaki ACE düzeylerinin vasküler artması duvar kalınlığına ve ateroskleroza yol açar. Diyabetik nefropatinin patogenezinde RAS önemli bir etkindir ve buna bağlı olarak ACE aktivitesinin Diabetes Mellitus'ta arttığı saptanmıştır. Diyabetli hastalarda; nefropati, kardiyovasküler olaylar ve mortalite sıkça görülür ve bu yüzden hipertansif diyabetlilerde tedaviye ACE inhibitörü ile başlanması önerilir.

Diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif hasarın rolünün olduğu yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Diyabetlilerde serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin bozulduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle diyabetik hastalara, diyabete bağlı olarak uzun dönemde oluşan komplikasyonlardan korunmak amacıyla vitamin tedavisi yapılmakta, bununla birlikte özellikle antioksidan özelliği olan gıdaların tüketilmesi önerilmektedir. Vitaminler organizma için önem taşıyan

bu etkilerini, metabolizmada pek çok biyokimyasal ve fizyolojik olaya doğrudan veya dolaylı olarak katılmak suretiyle gösterirler. Ayrıca vitaminler, hastalıkların profilaksisi, akut hastalıkların tedavisi, kanser ve koroner hastalıkların korunması vb. fonksiyonların yürütülmesinde görev alırlar.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda domates ve domates ürünlerinin, antioksidan olarak kabul edilen yüksek likopen içerikleri nedeniyle beslenme ve sağlık üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Likopen, sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karoten (*carotenoid*) ailesine ait bir pigmenttir. Likopen, retinol, α -tokoferol ve karotenoidler gibi vitaminler oksijen radikallerini yok eden antioksidan bir maddedir

Çeşitli hastalıkların patogenezinin anlaşılması, hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının incelenebilmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygındır. Diyabetin neden olduğu komplikasyonların incelenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde, deneysel diyabet modelleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışma, deneysel olarak diyabet meydana getirilen ratlarda, pro-enflamtuar ve antioksidan olarak koruyuculuğu bilinen likopen uygulanmasının, diyabete bağlı komplikasyonların saptanmasında önemli yeri olan ACE aktivitesi üzerine etkilerini ortaya koymak ve likopenin diyabet komplikasyonlarındaki olası rolünü araştırmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes Mellitus, insülin salgılanması, etki mekanizması veya her ikisinde meydana gelen bozukluk neticesinde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarına neden olan, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubunu temsil eder (Molitch, 1990; ADA, 2011).

DM da organizmaya alınan şeker kana geçer ama vücut tarafından kullanılamaz ve kan şekeri yükselir ve (hiperglisemi) oluşur. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrek, kalp gibi organlar olmak üzere damar ve sinirlerde de hasara neden olarak, yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkiler. Karakteristik semptomları; poliüri, polidipsi, kaşıntı, kilo kaybı olup bazı durumlarda iştah artışı ve bulanık görme olarak görülür. Çoğu durumda, tanı konulmadan, uzun süre önce ortaya çıkan hiperglisemi, organlarda hasara neden olabilmektedir. Bu nedenle Diabetes Mellitus'lu olgularda erken tanının yanı sıra uygun ve etkin tedavi önemlidir (Molitch, 1990; Borodaco, 2007; ADA, 2008; ADA, 2011).

Kontrol altına alınmamış ve yüksek seyreden kan şekeri uzun vadede çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açar. Şişmanlık (obezite) sıkça tip-2 ile birlikte olup, kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan (nefropati), sinir sistemi (nöropati), körlüğe kadar götüren (retinopati) ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonları sonucu felç, gangren veya koroner hastalıkların meydana gelmesi riskini artırmaktadır (Molitch, 1990; Sacks ve ark,1994; ADA, 2011)

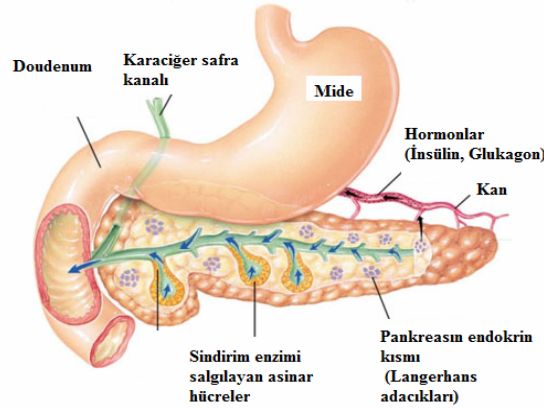
2.1.2. Tarihçesi

Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca “akıp gitmek” anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen Mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Areteus, diyabet hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımladı. M.Ö. 9. yüzyılda Râzi ve 10-11. yüzyıllarda İbni Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz ettiler. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude

Bernard, glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. Paul Langerhans, 1869 yılında pankreastaki Langerhans adacıklarını tanımladı. Oscar Minkowski ve Joseph Von Mering pankreasın diyabetten sorumlu olduğunu kanıtladı. 1921 de Banting ve Best insülini keşfettiler. Cambridge Üniversitesi'nden Frederick Songer 1955 yılında insülinin iki aminoasit zinciri yapısında olduğunu bularak; Dorothy Hodgkin ise 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya koyarak Nobel ödülü kazandılar (Hatemi,1996; Anonim 1; Anonim 2)

2.1.3. Pankreas

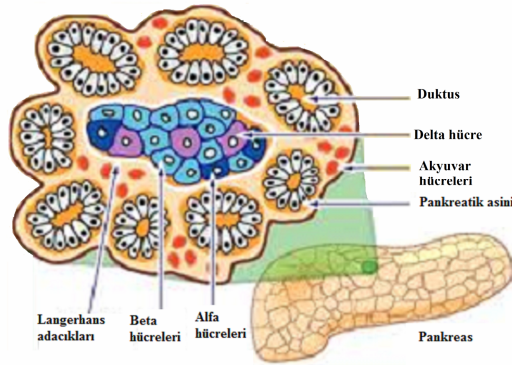
Diyabet, pankreas adlı salgı bezinin (şekil 1) yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması durumun da gelişen bir hastalıktır. Karın boşluğunda bulunan bu bezin önemli görevleri vardır. Dıştan zayıf bir organ kapsülü ile sarılı olan pankreas, hem ekzokrin, hem de endokrin olarak çalışır. Ekzokrin kısmı asiner (tubulo-alveoler) bez yapısındadır. Endokrin bölümünü ise Langerhans adacıkları oluşturur (Tanyolaç, 1984; Tahmasebi ve ark., 1999; Nussey ve Whitehead, 2001; Lau ve ark., 2004; Anonim 3; Anonim 4).



Şekil 1. Pankreasın anatomik konumu (Anonim 3)

Pankreasın Langerhans adacıkları (şekil 2) adı verilen özel hücrelerinden çeşitli hormonlar üretilir. Buradan salgılanan hormonlar doğrudan hücreler arasına, sonra kılcal damarlar aracılığı ile kana geçer. Langerhans adacıklarında dört farklı tipte hücre bulunur. Alfa (A) hücreleri; Langerhans adacıklarında bulunan en büyük hücrelerdir ve dış kısımda yer alır. Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde insülinle birlikte rol oynayan ve

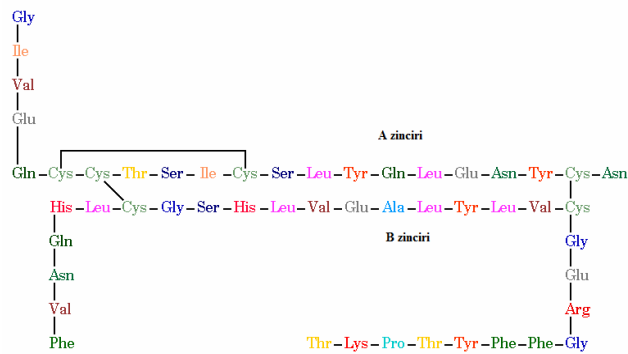
kan glukozunu yükselten glukagon bu hücrelerden salgılanır. Beta (B) hücreleri; İnsülin salgılayan bu hücreler, orta kısımda yer alırlar. İnsülin kan şekerini düşüren tek hormondur. Beta hücreleri alfa hücrelerinden glukagonun salınımını kısıtlarken; alfa hücreleri, beta hücrelerinden insülin salınımını uyarır. Delta (D) hücreleri; Somastotin hormonu bu hücrelerden salgılanır. Gama (F) hücreleri; Bu hücrelerden pankreatik polipeptit salgılanır (Tanyolaç, 1984; Tahmasebi ve ark., 1999; Nussey ve Whitehead, 2001; Lau ve ark., 2004; Anonim 3; Anonim 4).



Şekil 2. Pankreasın histolojik görünümü (Anonim 4)

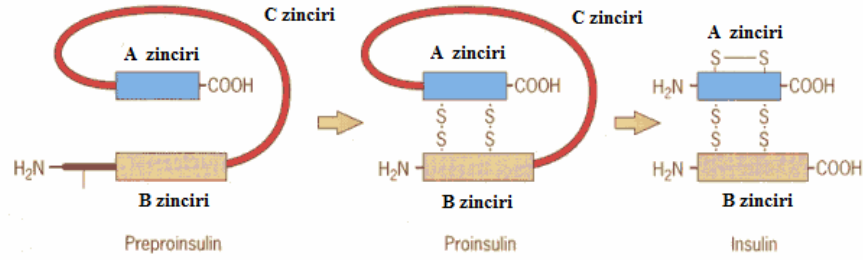
2.1.4. İnsülin

İnsülin; kandaki glukozun, kas ve diğer dokular tarafından alınarak enerji sağlamak üzere kullanılmasını sağlayan ve pankreasta üretilen bir hormondur. Kimyasal olarak saflaştırılıp kristalleştirilen ilk hormondur. Protein yapılı, küçük globüler bir hormon olup, 21 aminoasitli A ve 30 aminoasitli B zinciri olmak üzere iki adet polipeptit zinciri, 2 adet disülfid köprüsü ile bağlıdır (Şekil 3). (Dede, 1999a; Anonim 5).



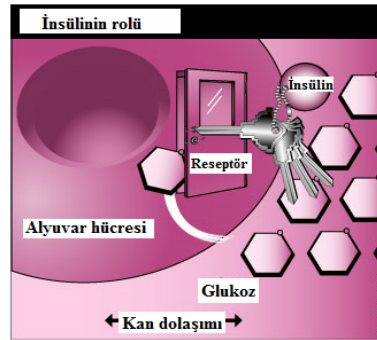
Şekil 3. İnsülinin polipeptit yapısı (Anonim 5)

İnsülinin biyolojik aktivitesi bu disülfid köprüleri tarafından gösterilir. Bir prohormon olarak granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Prohormon, siterne bölümünde proinsüline dönüşür ve golgi sistemine aktarılır. Golgi aygıtından sitozole geçerek plazma membranına doğru yol alırken, aynı zamanda granül yapısında bulunan çinko ile altıgen kristaller oluşturur. İnsülinin spesifik bir taşıyıcı molekülü yoktur ve yarı ömrü 5-10 dakika kadardır (Dede, 1999a; Anonim 5; Anonim 6) (Şekil 4).



Şekil 4. Preproinsulinin insüline dönüşümü (Anonim 6)

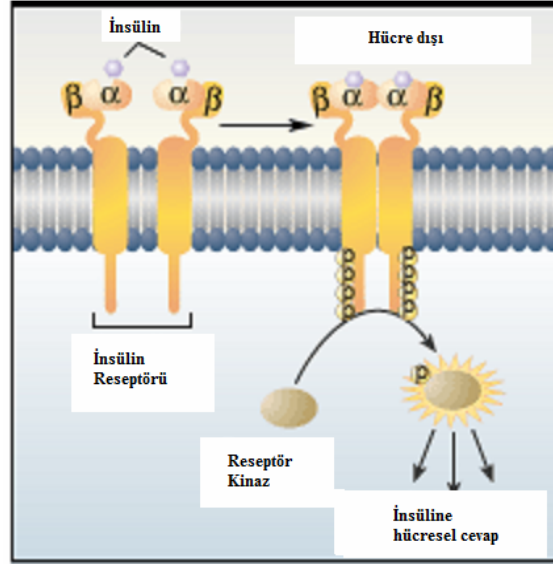
İnsülin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisini, kan glikoz seviyelerini düşürerek gösterir. Başta glikoz olmak üzere bazı şekerleri fosfor ile bağlayarak, hücre membranından taşınmasını kolaylaştırır. Glukozun hücre içine alınmasını kolaylaştırdığı gibi, kullanılmasını da etkiler (Dede, 1999a; Anonim 2) (Şekil 5).



Şekil 5. İnsülinin glukoz alımındaki rolü (Anonim 7)

Bu etkisini glukokinaz, fosfofruktokinaz ve piruvat kinaz gibi glikoliz enzimlerini aktive ederek gösterir. Hedef hücre membranında immunglobulin benzeri, yaklaşık olarak 20000 kadar insülin reseptörü bulunur (Şekil 6). Glikoz, glikoz-6-fosfat halinde iken plazma membranını geçemez. İnsülin bu formun membranı geçişini sağlayarak, kan glikoz

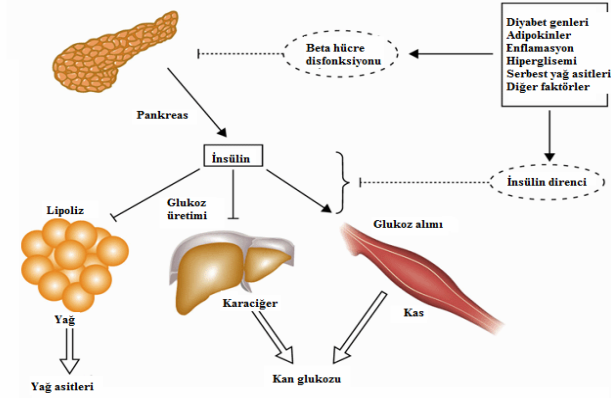
seviyelerini düşürmesi yanı sıra kas ve karaciğerde glikojen yapımını uyararak da glikoz seviyelerini düşürür (Dede, 1999a; Anonim 2).



Şekil 6. İnsülin reseptörleri (Anonim 8).

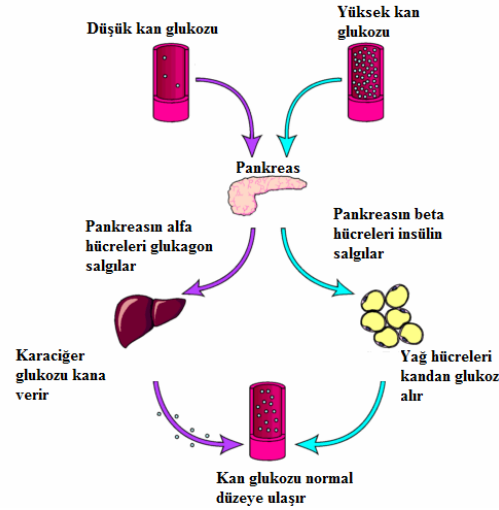
Doğrudan doğruya yıkılmadığı ve oksitlenmediği sürece, besinlerle alınan glikozun %3'ü glikojene, %30'u lipitlere çevrilir. Bu iki olay insülinin etkisiyle hızlandırılır. Pentoz-fosfat döngüsünde üretilen NADPH_2 , yağ asitleri veya lipitlerin sentezini hızlandırır. Buna, lipit biyosentezindeki çeşitli enzimlerin (asetil-COA karboksilaz, enoil hidrataz, açıl-COA taşıyan enzimler gibi) aktivitelerinin artması da eklenir. İnsülin lipojenik bir hormondur. Lipolitik hormonların (epinefrin, glukagon), cAMP düzeyleri ve lipaz aktivitesini azaltarak lipolizi engeller. İnsülin noksanlığında lipoliz artar ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin miktarı artar, glukagon artar ve yağ asitlerinden oluşan AsCoA sitrik asit döngüsüne katılır. Diyabetlilerde ise AsCoA keton cisimlerine dönüşür (Stryer, 1995; Dede, 1999a; Koolman ve Roehm, 2005; Sözbilir Bayşu ve Bayşu, 2008; Anonim 2) (Şekil 7).

İnsülin, protein sentezini uyararak ve yıkımını baskılayarak protein metabolizması üzerinde etki gösterir. Aminoasitlerin hücre içine taşınmasını kolaylaştırır. Ayrıca kas ve karaciğerde K^+ alımını uyarır, buna karşılık Na^+ hücre dışına çıkarılmasını artırır (Stryer, 1995; Dede, 1999a; Koolman ve Roehm, 2005; Sözbilir Bayşu ve Bayşu, 2008; Anonim 2)



Şekil 7. Hipergliseminin patofizyolojisi, Tip 2 diyabette yağ asidi sirkülasyonu (Anonim 9)

Pankreasta depolanan insülin her gün 40-50 ünite kadar salgılanır. Kan glikoz konsantrasyonu, insülin salgılanmasını düzenleyen en önemli etkidir. Kan glikozu artınca insülin salgılanması artar. Tam tersi olarak azalırsa insülin salgılanması için % 80-100 mg arasındaki glikoz, insülin salınımı için eşik değerdir (Stryer, 1995; Dede, 1999a; Anonim 2). (Şekil 8).



Şekil 8. Kan glukozu üzerine insülinin düzenleyici etkisi (Anonim 9)

2.1.5. Sınıflandırma

Diyabet nedenleri, görülme yaşı ve dönemi gibi faktörlere bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985'te yaptığı sınıflamaya göre

hastalık; klinik grup ve istatistiksel olarak risk altında olan grup olmak üzere iki ana başlık altında gruplandırılır.

- a. *Klinik grup*; Diabetes Mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılır. Her üç durumda da hiperglisemi görülür ve tedavi uygulanması gerekir.
- b. *İstatistiksel olarak risk altında bulunan grup*: Bu grupta hiperglisemi görülmez. Bunlar gestasyonel DM'ta olduğu gibi, yaşamlarının bir döneminde glukoz intoleransı gelişmiş ve sonra tamamen normale dönmüş bireyler olabilir. Bundan başka Tip 1 DM'a yatkın HLA antijenine sahip olup, henüz hiperglisemi saptanmamış olmasına rağmen, dolaşımlarında islet hücresi veya insüline karşı otoantikor bulunanlar veya Tip 2 DM'lu bir hastanın monozigot ikizi olabilir. Bu bireyler, istatistiksel olarak, büyük olasılıkla DM geliştirecekler arasındadırlar. İstatistiksel olarak risk altında bulunan bu gruba giren bireylerin, erken tanı açısından periyodik kontrollerden geçirilmesi gerekir (Molitch, 1990; Erdoğan ve ark, 2005).

En sık başvuru sınıfı; Tip 1, Tip 2, Diğer diyabet türleri, Tip 4 şeklindedir (Molitch, 1990; ADA, 2011).

Tip 1 DM (Genç Tip Diyabet, IDDM): Pankreasın insülin salgılayan, beta adacık hücrelerinin selektif olarak harap olması sonucunda ortaya çıkan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Pankreas beta hücre kitlesinin %90'dan fazlası harap olunca, kronik hiperglisemi ortaya çıkar. Tip 1 Diyabet; genelde 30 yaş altında saptanan çok ağır bir tablo ile başlar. Direkt kalıtım söz konusu değildir. Hastalar zayıf ve bitkindir. Hastalığın oluşmasında; genetik faktörler, otoimmünite ve çevresel faktörler rol alır (Molitch, 1990; ADA, 2011)

Tip 2 DM (Erişkin Tip Diyabet, NIDDM): Tip 2 Diyabet ise; en sık 50/75 yaş arası ortaya çıkar. Kalıtımla yakın ilgilidir. Hastaların çoğu şişmandır ve obezite ile Tip 2 Diyabet arasında sıkı bir ilişki vardır. Günümüzde en yaygın olarak görülen diyabet türüdür. Yaygınlığının yanı sıra akut ve kronik komplikasyonlara ve önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açar. Kronik seyirli olup sinsi gelişmektedir. Polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmaların yanı sıra görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk ve fasiyel sinir

paralizi gibi semptomlar görülür. Tip 2 DM patogeneğinde, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması, insüline periferik dokularda direnç gelişmesi önemlidir (Molitch, 1990; ADA, 2011).

Diğer diyabet türleri: Çeşitli faktörlere bağlı olarak diyabet oluşabilir Bu faktörler aşağıdaki gibi özetlenebilir (Molitch, 1990; ADA, 2011; Anonim 2; Anonim 9):

- Beta hücre fonksiyonlarında genetik bozukluk, glukokinaz üretimindeki bozukluktan kaynaklanan insülin salgılanmasındaki düzensizlik ile karakterize çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.
- İnsülin faaliyetindeki genetik bozukluklar, insülin reseptörlerinde bulunan mutasyonlar neden olduğu genel pediyatrik sendrom,
- insülin üreten beta hücrelerinin yokluğu veya yıkımlanmasının katıldığı ekzokrin pankreas hastalıkları,
- Endokrin bozukluklar (akromegali veya Cushing sendromu) aşırı hormon düzeylerinden diyabetojenik etkileri,
- İlaç veya kimyasal (bazı diüretikler veya glukokortikoidler) kaynaklı diyabet, bunlardan kaynaklanan beta hücrelerinin toksik yıkımları, insülin direnç, düzensiz insülin salgısı veya adacık hücre antikörlerinin üretimi,
- Enfeksiyon (rubella, sitomegalovirus) kaynaklı ve otoimmün cevabın beta hücre yıkımına bağlı oluşan diyabet,
- Konjenital bozukluklar (Down, Turner ve Klinefelters sendromları) kromozomal bozukluklar gibi durumlar ilgili glukoz tolerans ile sonuçlanır.

Tip 4 Gestasyonel diyabet: Gebelikte başlayan çeşitli derecelerde glukoz intoleransı görülür. Genellikle doğumla birlikte sona erer. Vücut hücrelerinin insülin direncinin kombinasyonu ve bozulmuş insülin salgılanması gibi nedenlerden kaynaklanabilir (Molitch, 1990; ADA, 2011; Anonim 2; Anonim 9).

2.1.6. Tanısı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve National Diabetes Data Grup (NDDG) tarafından diyabetin tanısının konulmasında bazı verileri temel alan, tanı kriterleri saptanmıştır. Buna göre Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri aşağıdaki gibi sıralanır:

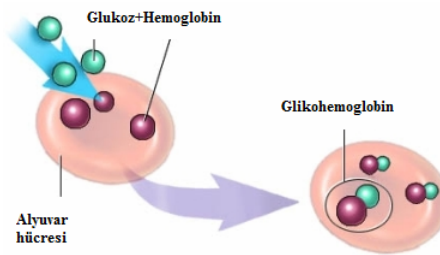
- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı) ile birlikte günün herhangi bir anındaki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması,
- Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması,
- Oral glukoz testi (OGTT) sırasında 2. saatteki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL (75 gr) olması.

Kriterlerinden en az birinin bulunması diyabet tanısının konulması için yeterlidir (Molitch, 1990; Powers ve ark., 2005; (ADA, 2011; Anonim 2; Anonim 9).

Glikozillenmişhemoglobin (HbA1c)

DM tanısı konulduktan ve uygun tedavi başladıktan sonra kan glukoz düzeyinin kontrolü gerekmektedir. Uzun dönem kan glukozunun izlenmesinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde glikoprotein konsantrasyonları oldukça yararlı olup, kan glukoz ölçümlerine ek olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunların arasında en yaygın olanı glikolizehemoglobin olan HbA1c dir (Kurt, 2003; Brownlee ve ark., 2006; Fowler ve Vasudevan, 2010).

Hemoglobin kanda, eritrositlerin yapısında bulunan ve O₂ ile reversibl bağlanabilen bir proteindir. Yetişkinlerde total hemoglobinin %97' sini oluşturan HbA (HbA1) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA1'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minör hemoglobinlere glikolizehemoglobinler denir. HbA1c; total glikoproteininin %80 ini oluşturmaktadır. HbA1c beta zincirinin N-terminal ucundaki valin aminoasidine glukoz eklenmesi ile kararsız bir schiff bazı (Aldimin, pre-HbA1c) oluşur. Meydana gelen bu schiff bazı parçalanabilir veya Amadori reaksiyonuna girerek kararlı ketoamin, HbA1c oluşturur (Kurt, 2003; Brownlee ve ark., 2006; Fowler ve Vasudevan, 2010) (Şekil 9).



Şekil 9. HbA1c oluşumu

GHb (glükolize hemoglobin) sentezi geri dönüşümsüzdür ve GHb düzeyi eritrositlerin yaşam süresi ve glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak plazma glukoz konsantrasyonunun zamana bağlı olarak GHb oluşumuna katkısı değişmektedir. Son dönemlerdeki glukoz değerleri önceki değerlere göre daha fazla katkıda bulunur. Son bir aydaki plazma glukoz düzeylerinin HbA1c oluşumuna katkısı %50 olmasına rağmen, daha önceki (60-120 gün) günlerdeki plazma glukoz konsantrasyonlarının HbA1c oluşumuna katkısı sadece %25'tir (Kurt, 2003; Brownlee ve ark., 2006; Fowler ve Vasudevan, 2010).

Tip 1 (insüline bağımlı) ve Tip 2 (insülden bağımsız) diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrol derecesi ile ilgili olduğunu göstermiş ve bu çalışmalarda, glisemik kontrolün takibinde "glikozile" hemoglobin (GHb) kullanılmıştır. Günlük glisemik kontrolün takibinde, sıklıkla kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde GHb ölçümü kullanılmaktadır. Glikozile hemoglobin, "glycated" hemoglobin, glycosylated hemoglobin, HbA1c veya HbA1 terimlerinin hepsi de " nonenzimatik" olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlamak üzere kullanılmıştır. (Kurt, 2003; Brownlee ve ark., 2006; Fowler ve Vasudevan, 2010).

2.1.7. Diyabetin Komplikasyonları

Diabetes Mellitus; akut metabolik komplikasyonlarının yanı sıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek, yaygın bir hastalıktır (Molitch, 1990; Bağrıaçık, 1997). Uzun süreli hipergliseminin damarlarda olumsuz değişiklikler yaptığı birçok araştırma ile gösterilmiştir. Bu değişiklikler akut metabolik ve kronik olmak üzere 2 grup altında incelenebilir (Çizelge 1).

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerin aynısı olup, hiperglisemi varlığında daha ivmelenmiş ve erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü olan değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılan patolojik damar bozukluklarıdır (Yenigün 1997)

Çizelge 1. Diyabetin komplikasyonları

Akut (metabolik) komplikasyonlar	Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar	
Diyabetik ketoasidoz	Makrovasküler komplikasyonlar	Mikrovasküler komplikasyonlar
Hiperosmolar non-ketotik koma	Kardiyovasküler hastalıklar	Diyabetik nefropati
Laktik asidoz koması	Serebrovasküler hastalıklar	Diyabetik retinopati
Hipoglisemi koması	Periferik damar hastalığı	Diyabetik nöropati

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerin aynısı olup, hiperglisemi varlığında daha ivmelenmiş ve erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü olan değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılan patolojik damar bozukluklarıdır (Yenigün 1997)

Tip 1 ve tip 2 diyabetik birçok hastada hipertansiyon gelişir. Her iki diyabet tipinde de birçok çalışmada albümin ekskresyonunu azaltmada ve renal fonksiyonundaki düşüşü yavaşlatmada sıkı kan basıncı kontrolünün etkinliği gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, tip 1 veya tip 2 diyabetik hastalarda açık nefropatinin ilerlemesini azaltır. Tip 1 veya tip 2 diyabeti ve mikroalbuminüri olan hastalarda kullanılmalıdır (Hermansen, 2000; Mann ve ark., 2001).

Diyabetik sinir hastalığı veya nöropati diyabetli tüm kişilerin en az yarısını etkiler. Farklı nöropati tipleri görülmektedir. Bunlar, ayaklarda, bazı vakalarda ellerde, duyu kaybına, ayakta ağrıya neden olur ve kalbi, gözü, mideyi, mesane ve genital organları içine alan somatik organ nöropatiye yol açar (Tsfaye ve ark., 2010).

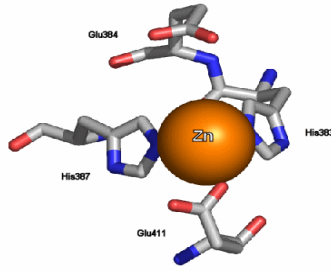
Diyabetik retinopati diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Bu konuda yapılmış geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışma, diyabetin süresi ile retinopati prevalansı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Sjölve ve ark., 2011).

2.1.8.Tedavi

Son yıllarda, diyabet komplikasyonları önlemede kullanılan metotlara retinopati nefropati ve nöropati ve bu komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaları giderek daha fazla önem kazanmıştır. Diyabet komplikasyonlarını önlemede en önemli amaçlardan biri hipergliseminin kontrol altına alınmasıdır. Diyabetik hastalarda erken dönemde sıkı kan basıncı kontrolünün sağlanması böbrek hasarını yavaşlatmak hatta geri döndürmek bakımından önemlidir. Tip 2 diyabetik hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) mikroalbuminuriden makroalbuminuriye ilerlemeyi önlemede ve tersine makroalbuminürinin mikroalbuminüriye gerilemesini sağlamada büyük yararları gösterildi. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin de böbrek koruyucu etkisini açık olarak ortaya konuldu. Klinik çalışmalar tiyazolidindion (TZD) grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyonları azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu etkinin olası mekanizmalarından biri kan basıncını düşürmeleri olabilir. Tiyazolidindion grubu ilaçların retinal neovaskülarizasyonu önlediği, tip 2 diyabetli olgularda endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine ilişkin veriler de mevcuttur. İnsülin tip1 diyabetin tedavisi içindir. Tip 2 diyabet için farmakolojik seçenekler öncelikle (sülfonilüre, biguanidler, tiozolidindionlar, meglitinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri ve insülini kapsamaktadır. Diyabetin ilerleyici tabiatından dolayı, hekimler ve hastaların deneyimleri önemlidir. Gerçekte, tahmin edilmektedir ki tip 2 diyabetli, hastaların %50 sinde teşhisin 3. yılından sonra en az bir oral hipoglisemi ajanı gerekecektir ve yaklaşık olarak %70 ise teşhisten 6-9 yıl arasında ise insülinli veya insülinli bir oral terapi kombinasyonu gerekecektir. Son birkaç yıl içinde, üç adet yeni antihiperglisemik ajan geliştirildi: pramlintide, exenatide ve sitagliptin. Bu ajanlar, bilinen oral ajanların ve alternatif glukoregulator reseptörlerin ve bazı hormonların (amelin, glukagon-benzeri peptide-1 (GLP-1), glukoz-bağı insülinotropik peptit (GIP), ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4)) hedeflenmesi ve daha ötesinde glisemik kontrol mekanizmaları sunar (Turner ve ark., 1999; Işıldak ve Gürlek 2006; Norris ve ark., 2008; ADA, 2008).

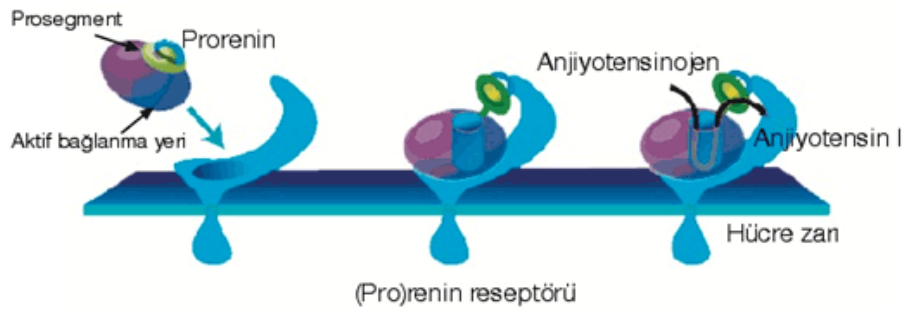
2.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Anjiyotensin Converting enzim- ACE= Peptidil-dipeptidaz A= Kininaz II, EC 3.4.15.1= ACE1= CD143= DCP= DCP1= MGC26566) monomerik, hücre zarına bağlı, çinko ve klorüre bağımlı olarak aktivite gösteren bir enzimdir. ACE; Kininase II ya da Peptidil Dipeptidaz A olarak da adlandırılan yüksek molekül ağırlığına sahip yapısında früktoz, galaktoz, mannoz ve sialik asit bulunduran bir enzimdir. Akciğerler başta olmak üzere beyin, testis, böbrek vb. dokularda; plazma, semen gibi fizyolojik sıvıların yanı sıra, makrofajlar ile kan damarlarında, endotelial hücreler ve plazmada bulunur önemli oranlarda bulunur. Anjiyotensin dönüştürücü (Converting) enzim (ACE), renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bir komponentidir ve vasküler dokularda anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü sağlar (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002; Müller ve ark., 2004; Turgut 2005; Başar ve Ayalp, 2006; Görür, 2006) (Şekil 10). Çinko içeren ve glikoprotein yapısında olan ACE, çinko metalopeptidaz sınıfındandır ve enzimin 3 boyutlu yapısında merkeze bir Zn atomu yerleşmiştir (Erdös, 1990).



Şekil 10. ACE yapısı (Anonim 10)

ACE, hücre zarına bağlıdır ve bir ekto-enzim olarak çalışır. Enzimin aktif merkezi hücrenin dış yüzeyine doğru yönelmiştir (Erdös, 1990) (Şekil 11).



Şekil 11. Enzimin hücre zarında bulunuşu

2.2.1. Bulunuşu

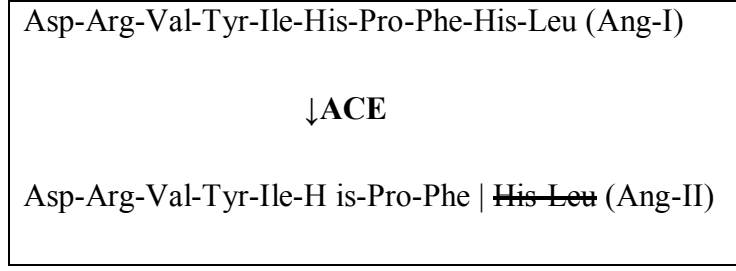
ACE vücutta çok yaygın olarak bulunur. Özellikle akciğer kapiller endotelinde yoğunudur. Burası, dolaşımdaki Anjiyotensin II (Ang II)'nin üretildiği başlıca bölgedir. Beyin mikrovasküler ve kapiller hücreleri, barsak, koroid pleksus, böbrek tübül hücreleri, erkek üreme sisteminde de seminifer ve epididimal tübüllerde ACE bulunmuştur. ACE, esas olarak damar endotel hücresi membranına yerleşmiştir. Bu enzim akciğerlerde, uterus, plasenta, kalpte, beyinde, adrenal kortekste, böbrekte, lökositlerde, alveoler makrofajlarda, periferik monositlerde nöronal hücrelerde ve epididimal hücrelerde bulunmaktadır (Ferreira ve Santos, 2005; Turgut, 2005).

2.2.2. ACE İzoenzimleri

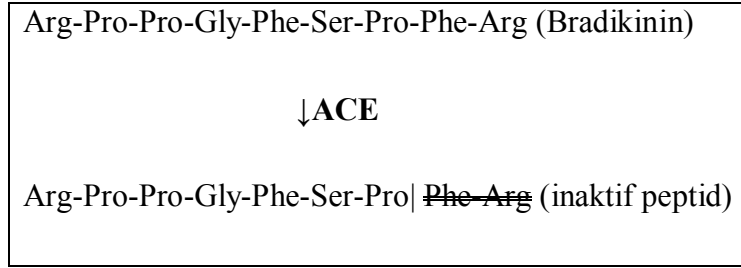
Anjiyotensin dönüştürücü enzim 15 Kda ağırlığında bir dipeptidil karboksipeptidazdır. Bu enzimin iki farklı izoformu (ACE 1 ve ACE 2) vardır. Bunlardan ACE 1, Ang II oluşumunda rol oynar. Aynı zamanda bradikininin inaktif peptitlere metabolize eder ve kininaz II olarak da adlandırılır. ACE 2 ise, vazodilatör ve antiproliferatif etkili anjiyotensin-(1-7)'nin oluşumuna aracılık eder (Tom ve ark., 2003).

2.2.3. Reaksiyon mekanizması

Enzimin substrat spesifikliğı geniştir ancak, katalitik etkinliğı özellikle iki peptit üzerinde ölçülmüştür, bunlar; anjiyotensin I ve bradikininidir (Erdös, 1990). ACE, bir decapeptit olan anjiyotensin I'i karbonil ucundan bir dipeptit (His-Leu) kopararak anjiyotensin II'ye dönüştüren bir peptidil peptidazdır (Şekil 12). ACE, ayrıca, endotel yüzeyde vazodilatör bir madde olan bradikininin degradasyonunu sağlayarak, bradikininin karbonil ucundan bir dipeptit kopararak inaktif formuna dönüştürür (Şekil 13). (Skeggs ve ark., 1956; Müller ve ark., 2004; Turgut 2005; Başar ve Ayalp, 2006; Görür, 2006;).



Şekil 12. Ang I'in Ang II'ye dönüşümü.



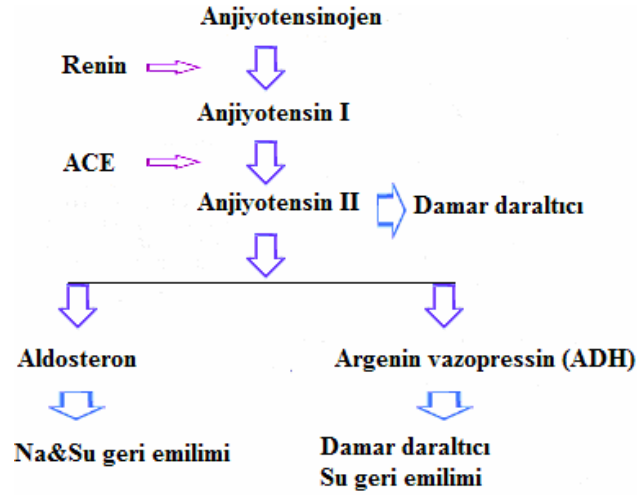
Şekil 13. Bradikininin inaktifleştirilmesi.

ACE, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bir komponentidir ve vasküler dokularda anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü sağlar. Anjiyotensin-II en önemli vazokonstriktör maddelerden biridir ve damar duvarında ve pulmoner vasküler yapıda endotel hücrelerinde üretilen, patolojik olaylarda etkili bir dipeptidazdır (Skeggs ve ark., 1956; Müller ve ark., 2004; Turgut 2005; Başar ve Ayalp, 2006; Görür, 2006).

2.2.4. Metabolik rolü

Anjiyotensin I' de ACE aracılığıyla kendisinden 100 kat daha aktif olan oktapeptid anjiyotensin II' ye dönüşür. Anjiyotensin oluşumu tripsin, katepsin ve kalp kinazları gibi enzimlerle de meydana gelmektedir. Ancak çalışmalar bu enzimlerin etkinliğinin ACE gibi kuvvetli olmadığını göstermiştir (Burnier, 2001). (Şekil 14)

ACE insan metabolizmasında Renin-Anjiyotensin-Aldestoron Sistemi (RAS) ve Kinin-Kallikrein Sistemi (KKS) olmak üzere başlıca iki sistemde görev alır (Burnier, 2001). Anjiyotensin I'in fizyolojik bir yolu yoktur. Anjiyotensin II ise arterioller üzerinde direkt etkisi olan kuvvetli bir vazokonstriktördür. Ayrıca direkt olarak renin salgılanmasını inhibe eder ve aldosteron salgılanmasını başlatır (Görür, 2006).



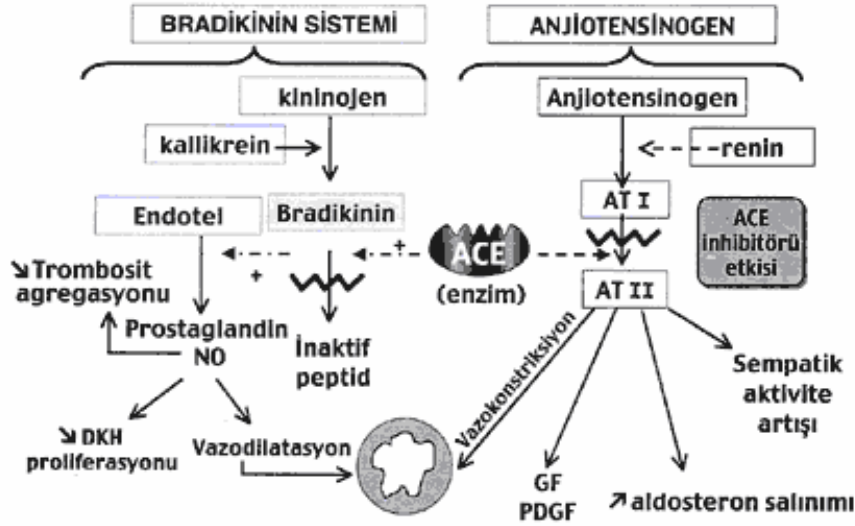
Şekil 14. ACE’in Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemdeki rolü (Anonim 11)

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde, renal ve kardiyovasküler fonksiyonlarla arteriyel basıncın kontrolünde rol oynar (Şekil 15). Ang I da ACE ile Ang II’ ye dönüşür. Ang II, adrenal korteksten aldosteron sekresyonunu uyarır ve kuvvetli bir vazokonstriktördür. Ang II, aminopeptidaz A (Anjiotensinaz) ile Ang III’e dönüştürülür. Ang III aldosteron için güçlü bir stimülatördür (Burnier, 2001; Turgut, 2005).

ACE’nin bir parçası olduğu renin-anjiyotensin sistemi, periferel vasküler sistemin yapısı ve fonksiyonunda önemlidir. Renin-anjiyotensin sistemi, volüm yetersizliği durumlarında aldosterona bağlı Na^{+1} retensiyonunu sağlayarak; volümün uygun bulunduğu hallerde de aldosterona bağlı Na^{+1} retensiyonunu azaltarak dolaşan kan miktarının sabit kalmasını temin eder (Görür, 2006).

ACE Anjiyotensin-II sentezi yanında aynı zamanda güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkarak inaktive eder. Böylece ACE iki farklı yoldan kan basıncını yükseltir. Anjiyotensin-II ve bradikinin düz kas hücre proliferasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde birbirine zıt yönde çalışırlar (Başar ve Ayalp, 2006). Bradikinin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelden salınmasını inhibe eder. ACE, vazodilatatör bradikinin inaktivasyonunda primer rolü oynamasından dolayı, kan basıncı ve elektrolit

homeostazisinde önemlidir. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde, ACE inhibisyonu başarıyı artırır (Turgut, 2005).



Şekil 15. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (Anonim 12)

Anjiyotensin II, hücre yüzeysel reseptörlerine bağlanarak, Ca^{+2} 'un hücreye girişi ve fosfolipit alışverişini uyarır (Görür, 2006). Bu durum, periferel sistemden merkezi sinir sistemine iletimini sağlayan P maddesi ve nörokinini inaktif formuna dönüştürmektir (Danilczyk ve ark., 2003).

2.2.5. Klinik önemi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde önemli bir enzimdir. ACE'nin serumda ilk olarak tayini 1970'te açıklandı. ACE aktivitesinin tayini özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile solunum sistemi hastalıklarında önemlidir. Yetişkinler için normal serum ACE düzeyi; 18-55 ACE ünitesidir. On sekiz yaşın altı kişilerde serum ACE düzeyleri daha yüksektir (Başar ve Ayalp, 2006).

ACE, Ang II aracılığıyla proinflamatuvar sitokinleri de artırmaktadır. Nitekim pek çok inflamatuvar hastalığın (hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, Diabetes Mellitus, kanser, romatoid artrit, deri lezyonları, kaşıntı,

egzama, atopik ve non-atopik dermatit, obezite, demans, şizofreni, Huntington hastalığı, peptik ülser) patogeneğinde sitokinler önemli rol oynamaktadır (Das, 2005).

ACE aterosklerotik lezyonların oluşmasında kilit bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yüksek düzeydeki doku ya da dolaşım ACE düzeyleri vasküler duvar kalınlığına ve ateroskleroza yol açar (Başar ve Ayalp, 2006).

Diyabetik nefropati patogeneğinde RAS önemli bir etkidir. RAS'ın inhibe edilmesi diyabetik hastaların böbreklerindeki hasarı durdurduğu görülmüştür. Anjiyotensin-converting enzim (ACE) geni plazma ACE aktivitesinin artmasına neden olur ve nefropatiye eğilimi artırır (Defronzo, 1995). Üstündağ ve ark (1998), ACE düzeylerinin diyabetli bireylerde serum, akciğer, karaciğer ve böbrekte diyabetik komplikasyonlara bağlı olarak arttığını saptadılar.

ACE sekresyonuna yol açan granülo-matoz hastalıklarda, ACE serebrospinal ve bronkoalveoler sıvılar gibi diğer biyolojik sıvılarda da bulunabilir (Başar ve Ayalp, 2006). Plazmada artan ACE düzeyleri pek çok kardiyovasküler komplikasyonlar, miyokard enfarktüs, diyabetik nefropati, felç, MS gibi hastalıklarda önemli bir marker potansiyeli taşımaktadır (Constantinescu ve ark., 1997; Oosterga ve ark., 1997; Rubichini ve ark., 1998; Kuznetsova ve ark., 2000). Azalmış ACE düzeyleri ise akciğer ve karaciğer tümörleri ve Alzheimer hastalığında önemlidir (Varela ve ark, 1993; Kardum ve ark., 1999; Hu ve ark., 1999).

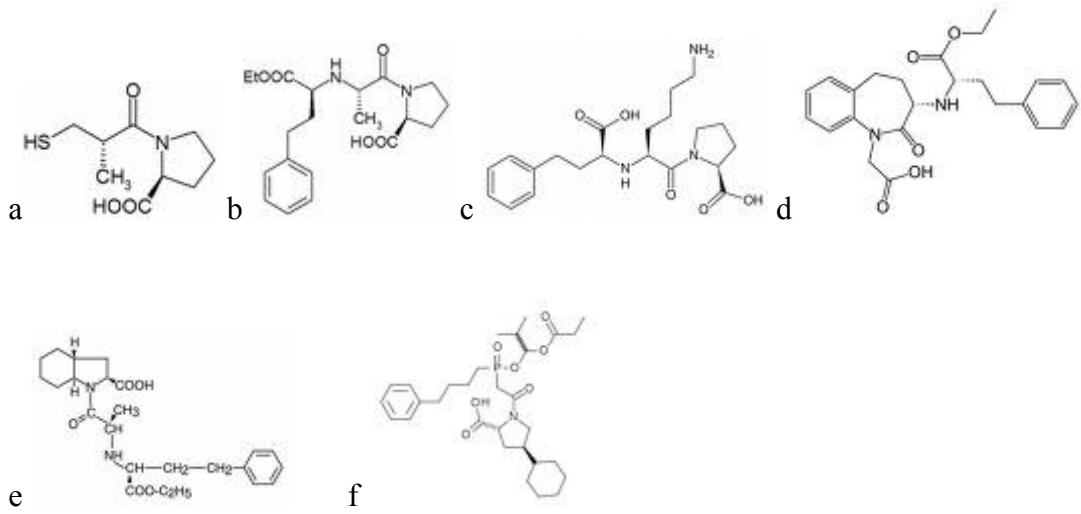
ACE aktivitesi ACE geninin polimorfizimi ile yakından ilişkilidir. ACE geninin varlığı insertion (I), yokluğu deletion (D) olarak adlandırılır. DD genotipe sahip kişilerde ACE düzeyi en yüksektir (%126). II genotiplilerde ACE düzeyi %76 iken, heterozigot ID 'de %100'dür (Huang ve ark., 2001).

2.2.6. ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörleri (ACEİ) klinikte tedavi amaçlı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, hem plazmadaki Ang I'in aktif Ang II'ye dönüşümünü sağlayan ACE'i inhibe ederek hem de bradikinin yıkımını önleyerek vazodilatör etkinlik göstermektedir (Piepho, 2000; Gören ve Fen, 2003).

ACEİ hipertansiyon tedavisinde en çok tercih edilen ve özellikle böbrek kan akımını artırıcı etkileri ile diğer antihipertansif ilaçlara göre üstünlükleri gösterilmiş ilaçlardır. Bu ilaçları; böbrekten salgılanan reninin plazmada oluşturduğu ve damar çeperindeki doku renin anjiyotensin sisteminin damarlarda oluşturduğu inaktif Ang I'in etkin olan Ang II'ye dönüşümünü sağlayan enzimi (ACE) inhibe ederler. Böylece Ang II düzeylerinde azalmaya ve kan basıncında düşmeye neden olurlar. ACEİ böbrek kan akımını artırarak aldosteron salgılanmasını azaltarak, natriüretik, diüretik etki de yaparlar (Gören ve Fen, 2003; Peng ve ark., 2005).

ACEİ yalnızca plazmadaki ACE inhibe etmez dokuda meydana gelen ACE de inhibe eder. ACE'in A-I ile bağlanma yerinde kompetisyona giren ilaçlar, bu enzimin aktivitesini ortadan kaldırarak A-I'den A-II oluşmasını engellerler, ACE'nin yıkılması vazodilatör bir madde olan bradikininin de yıkılmasını azalttığı için, damarlarda genel bir vazodilatasyon oluşur. Hipertansiyon tedavisinde en yaygın kullanılan ACE inhibitörleri (ACEİ), kaptopril (a), enalapril (b), lisinopril (c), benazepril (d), trandolapril (e), fosinopril (f) v.b.dir (Cohen ve Kurz, 1982; Gören ve Fen, 2003). (Şekil 16)



Şekil 16. ACE inhibitörleri

2.2.7. Diyabet ACE ilişkisi

Diyabetli hastalarda yapılan birçok çalışmada nefropati, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteyi azalttığı gösterildiği için hipertansif diyabetlilerde tedaviye ACE inhibitörü ile başlanması önerilir (Ferrari ve ark., 1996). Nefropati olsun veya olmasın ACE inhibitörleri

diyabetik hipertansiflerde tercih edilen ilaçlardır. Diyabete bağlı böbrek hastalığının önlenmesinde sistemik antihipertansif etkilerinin de ötesinde yararlı olduklarının gösterilmesi ACE inhibitörlerinin diyabetik hipertansiyon tedavisinde özel bir önem kazanmasını sağlarken nefroprotektif etki kavramına da dikkatleri çekmiştir (Epstein ve ark., 1996).

Anjiyotensin II pankreatik beta hücrelerinde, her ikisi de tip 2 diyabetin gelişmesine katılan kritik faktörler olan insülin salgılanmasının kontrolü ve periferik dokularda insülin duyarlılığında ki rol alıyor gibi görünmektedir (Chu ve Leung, 2009).

Serum ACE aktivitesinin retinopatili diyabetik bireylerde kontrole göre önemli oranda arttığı bildirildi. Bu durumun diyabetik damar hasarının bu enzim aktivitesini önemli oranda artmasına yola açtığı ve düşünüldü (Scherthaner ve ark., 1984).

RAS'ın ACE inhibitörleri veya Ang II reseptör blokerlerin ile modülasyonunun insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü düzelttiğini ve muhtemelen tip II diyabeti düzelttiğinin göstermektedir (Perkins ve Davis, 2008).

2.3. Likopen

Vitaminler, canlı organizmada büyüme, gelişme ve sağlık durumunun devam ettirilebilmesi için vücudun eser miktarlarda gerek duyduğu organik bileşiklerdir. Vitaminler organizma için önem taşıyan bu etkilerini, metabolizmada pek çok biyokimyasal ve fizyolojik olaya doğrudan veya dolaylı olarak katılmak suretiyle gösterirler. Hastalıkların profilaksisi, akut hastalıkların tedavisi, kanser ve koroner hastalıkların korunması gibi fonksiyonların yürütülmesinde de görev alırlar (Dede, 1999b).

Likopen, sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karoten (*carotenoid*) ailesine ait bir pigmenttir. Likopen birçok meyve ve sebzenin yapısında yer almakla beraber, en fazla domates ve domates ürünlerinde bulunur vardır (Nguyen ve Schwartz, 1999; Giovannucci,1999; Dorgan ve ark., 2000; Erhardt ve ark., 2003).

Sebze ve meyve tüketiminin, kolon, mide ve prostat kanserine karşı koruyucu olabildiğine dair çalışmalar vardır. Domates ve domates ürünlerinin, antioksidan olarak kabul edilen yüksek likopen içerikleri nedeniyle beslenme ve sağlık üzerine yararlı etkileri

olduğu gösterilmiştir (Giovannucci, 1999; (Nguyen ve Schwartz, 1999; Giovannucci,1999; Dorgan ve ark., 2000; Erhardt ve ark., 2003).).

Kan plazmasında en çok bulunan karotenoidlerden olan likopenin yarı ömrü 2–3 gündür. Likopen doğal lipofilik karakterde olduğundan, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapılarında yer alırken, yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) bulunmaz (Stahl ve Sies, 1996).

Uzun zincir şeklindeki asiklik, aşırı hidrofobik yapısı ve içerdiği konjuge çift bağ nedeniyle antioksidan aktivite gösterir. Likopen; retinol, α -tokoferol ve karotenoidler gibi oksijen radikallerini yok ederek antioksidan özellik gösterir (Bast ve ark. 1998). Anguelova ve Warthesen (2000), lipid peroksidasyonuna karşı likopen, α -karoten ve β -karotenin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı çalışmada, likopenin antioksidan aktivitesinin daha yüksek olduğunu saptadılar.

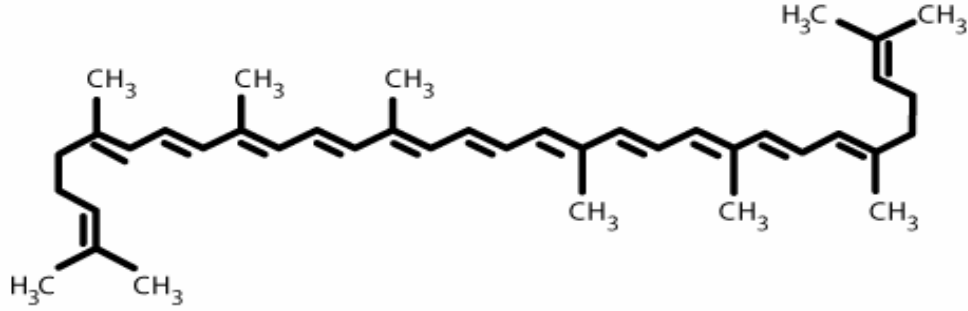
Likopen biyolojik membranlarda, bir O_2 temizleyicisidir. Likopen *in vitro* koşullarda güçlü bir antioksidan özellik gösterirken *in vivo* ortamlarda DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna karşı koruyucudur (Stahl ve ark., 1998; Matos ve ark., 2001; Cantrell ve ark., 2003).

Likopen ve bazı antioksidan vitaminler ile C reaktif protein (CRP) seviyesini belirleyen sistemik enflamasyon tepkilerinin arasında ters bir ilişki bulunur. Yapılan araştırmalar kanser ve kardiyovasküler hastalıkların enflamasyon ve koagülasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Likopen enfeksiyöz etkenlere karşı savunma mekanizmalarını aktive ederek, antienflamatuar etki gösterir. Likopen siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini düzenleyerek pro-enflamatuar moleküllerden prostoglandin, prostasiklin, trombosan ve lökotrien sentezini baskılar. Bu sebeple yangıya yol açan reaksiyonlar önlenmiş olur (Pruthi ve ark., 2003).

2.3.1. Yapısı

Likopen; simetrik bir düzleme sahip olup, alifatik, yani düz zincirli, bir hidrokarbondur (Şekil 17). Diğer karotenoidler gibi likopen de tetraterpen ($C_{40}H_{64}$) yapıda olup, 8 tane izopren (C_5H_8) ünitesinin birleşmesinden meydana gelmektedir. Likopen, yapısında 11 tane konjuge ve 2 tane konjuge olmayan toplam 13 tane çift bağ içermekte ve

β -iyonon halkası içermemektedir. Buna karşın, β -karoten yapısında 9 tane konjuge ve 2 tane konjuge olmayan toplam 11 tane çift bağ ve 2 tane de β -iyonon halkası içermektedir (Sevindik, 2007).



Şekil 17. Likopenin kimyasal yapısı

2.3.2. Metabolizması

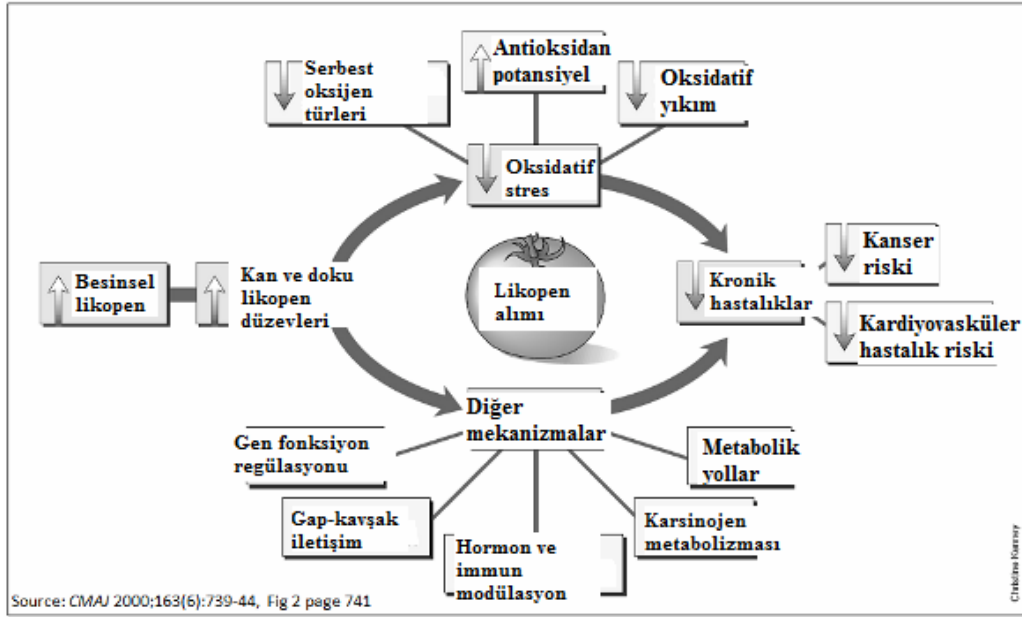
İnsanlar 50 den fazla diyetle bağlı karotenoidi absorbe ve metabolize edebilme yeteneğindedir. α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, lutein ve likopen insan kanında en bol bulunan karotenoidler arasındadır. İnsan vücudu likopen üretmez fakat besinlerde hazır olarak bulunur. Likopen, insan metabolizmasında en baskın karotenoiddir. Bu belki de likopenin, insanların savunma sistemindeki biyolojik döneminin de göstergesidir. Likopen seviyeleri, çeşitli biyolojik durumlarda ve yaşam şartlarında etkilidir. Likopen, özellikle yağdan zengin dokular olan deride, karaciğerde, testisler ve prostatta bol miktarda bulunur (Giovannucci,1999; Dorgan ve ark., 2000; Erhardt ve ark., 2003).

2.3.3. Fonksiyonları

Plazmanın antioksidan kapasitesi, antioksidan konsantrasyonları ve sinerjilerine bağlıdır. Oksidatif zarara karşı lipoproteinlerle savunmada suda çözünen ve lipofilik antioksidanlar arasında var olan etkileşimden kaynaklanır (Harats ve ark., 1998).

Likopen, hücreleri serbest radikal hasarından korumasının yanı sıra, hücreler arasındaki bağları güçlendirmekte ve hücre metabolizmasını geliştirmektedir (Şekil 18). Yağda çözünen, yağ miktarı fazla doku ve organlarda etkinliği artan likopenin, yağ içeriği oldukça fazla bir organ olan ciltte de antioksidan-koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.

Likopen, cilt hücreleri arasındaki bağları da kuvvetlendirmektedir. Diğer bir yararlı etkisi, ultraviyole ışınlarına karşı koruma sağlamasıdır. Likopen aynı zamanda kolesterol düşürücü özelliğe de sahiptir. Göğüs, rahim, karaciğer, prostat kanserlerinden koruyan, Alzheimer hastalığını önleyen, kalp damar hastalıkları, kemik ve cilt sağlığı açısından koruyucu etkisi bulunan likopen, antioksidan özelliğiyle yaşlanma sürecini yavaşlatmaktadır (Mashima ve ark., 2001; Boileau ve ark., 2001).



Şekil 18. Kronik hastalıklardan korunmada likopenin rolü (Anonim 13).

Diyet likopen, vücuttaki likopen düzeyini artırabilir ve bir antioksidan olarak hareket eder, reaktif oksijen türlerini yakalayabilir, toplam antioksidan potansiyel bir artış olur, böylece düşen oksidatif stres, lipit (lipoproteinler, membran lipitleri) proteinler (önemli enzimler) ve DNA (genetik materyal) ile oksidatif hasarı azaltır. Bu düşük oksidatif stres, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına yol açabilir. Alternatif olarak, vücutta artan likopen durumu, gen fonksiyonlarını düzenleyebilir, hücre içi iletişimi geliştirir, hormon ve bağışıklık yanıtı harekete geçirir veya metabolizmayı düzenler, böylece kronik hastalık riskini azaltır (Anonim 13).

2.3.4. Diyabette likopen

Tip 2 diyabet hastalarında domates suyunun kullanılmasıyla plazma likopen seviyesinde gözlenen belirgin artışa bağlı olarak kötü huylu kolesterolün oksitlenerek damarlar için zararlı ürünlere dönüşümü belirgin bir biçimde azaltılabildiği görülmüştür. Serum karotenoidlerinin (ki içlerinde likopen de var) tip 2 diyabet ile yakından ilgilidir ve glukoz metabolizmasının zayıflaması ile serum karotenoid düzeylerinin glukoz tolerans anormalliklerine bağlı olarak lineer azaldığı görüldü (Coyne ve ark., 2005).

Plazma likopen düzeyleri ve tip 2 diyabet riski arasında orta yaşlı kadınlarda az bir ilişki olabileceği ve bu durumun daha ileri çalışmalarda kanıtlanması gerektiğine dair bir çalışma mevcuttur (Wang ve ark., 2006). Diyabetin ilerlemesi ile birlikte artan retinopati, karotenoid durumu ile ilişkili olabilir. Karotenoidlerin dolaşımdaki düzeyleri diyetle alınan miktarına büyük ölçüde bağlıdır ve prooksidasyon/antioksidan dengesi üzerine etkilidir. Diyabette düşük seviyelerdedir ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunun oluşumuna katıldığı bildirilmiştir. Ancak, karotenoidler ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki hakkında az şey bilinmektedir. Karotenoidlerin, diyabetik retinopatiden sorumlu olduğunu söylenebilir. Daha da önemlisi yapılan çalışmalarda, diyetle ilgili modülasyonu artan, lutein ve likopen açısından zengin gıdaların alımı ile birlikte retinopati riskini azaltmak mümkündür. Likopen muhtemelen, total antioksidan düzeyini artırarak ve MDA-LDL yapımını inhibe ederek, T hücre-bağımlı adaptif (pro-aterojenik) immün cevabın hafifletmiş olması muhtemeldir. Bu arada likopen, makrofaj ve köpük hücre oluşumu, ox-LDL alımını, doğal bağışıklığın artırılması ve dolayısıyla önlenmesi ile özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere uzun vadeli diyabetik komplikasyonların önlenmesinde etkili olabilir (Neyestani ve ark., 2007; Brazionis ve ark., 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvarı'ndan temin edilen 28 adet 200–250 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele her biri yedi rattan oluşan; kontrol (K), diyabet oluşturulup likopen verilmeyen (D), diyabet oluşturulup likopen verilen (DL) ve likopen verilen grup (L) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ratlar dört haftalık deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlatma, sıcaklığı $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

Cam Tüp (Antikoagulantsız, vakumlu Kapaklı)

Derin dondurucu (Arçelik)

Ependorf tüp

Hassas terazi (Gee Avery)

Karıştırıcı -Vortex (Genine)

Klinik santrifüj (Hettich EBA 3-S)

Kronometre (Larus JAPAN)

Otoanalizör (HITACHI-911)

Otomatik pipetler (100, 250, 1000, 5000 μl , Ependorf)

pH metre (CG 840 Schott)

PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri

Soğutmalı Santrifüj (Heraeus Sepatech Minifuge RF)

Spektrofotometre (Boeco S-22 UV/Vis,)

3.1.3. Kimyasal maddeler

1.4-dioxan (Merck)

Deiyonize su

Deiyonize-bidistile su

Distile su

HbA1c ticari kiti (Roche Diagnostics, Germany)

Hidroklorik asit 1 M (Merck)

Likopen (Redivivo-%10 FS (DSM Besin Maddeleri Ltd. Şti.)

Sitrik asit (Merck)

Sodyum hidroksit 1 M (Merck)

Sodyum sitrat (Merck)

Streptozotosin (Sigma, USA)

ACE Colorimetric (Angiotensin Converting Enzyme Enzymatic Assay- B hlman Labotarories AG)

- İnkübasyon buffer
- Sulandırma buffer (yoğun fosfat buffer)
- ACE substrat
- Kalibratör
- Renk ayıracı
- NaOH  z ltisi
- Kontrol serum
- Peroksit test  ubukları

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme gruplarının hazırlanması

Diyabet oluşturulacak D ve DL grup ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4,5 olan sitrat tamponu içinde   z r l p, intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı (Vardı ve ark., 2005).

1. Grup (Kontrol-K): rastgele seçilen yedi adet rat kontrol grubu olarak ayrıldı. Intraperitoneal (i.p) yoldan tek doz serum fizyolojik enjekte edildi.

2. Grup (Diyabet-D): Yedi adet rata, streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4,5 olan sitrat tamponu içinde çözdürölüp, intraperitoneal (i.p) yoldan 45 mg/kg tek doz uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi.

3. Grup (Diyabet+Likopen-DL): Yedi adet rattan oluşan gruba, önce sitrat tamponu içinde çözdürölüp, pH: 4,5 olarak ayarlanan 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olan ratlara, mısırozü yağında çözdürölen likopen çözeltisi 10 mg/kg/gün olarak 28 gün boyunca ağız yolundan uygulandı.

4. Grup (Likopen-L): Likopen mısırozü yağında çözdürölerek 10 mg/kg/gün olarak 28 gün süresince ağız yoluyla uygulandı.

3.2.2. Örneklerin toplanması

Dört haftalık deneme sürecinden sonra eter anestezi altında hayvanların kalplerinin sol ventrikölünden antikoagulantlı ve jelli tüplere kan alındı. Jelli tüplere alınan tüm kanlar 3000 devirde +4⁰C’de 10 dakika süreyle santrifüje edildi. Elde edilen serum örneklerinde Anjiyotensin Converting Enzim aktiviteleri ölçümü, ticari kit (Buhlman) kullanılarak spektrofotometre cihazında yapıldı. Tüm kan örneklerinde ise HbA1c analizleri yapıldı.

3.2.3. Kan glukoz düzeylerinin ölçölmesi

Kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı.

3.2.4. HbA1c düzeylerinin ölçölmesi

Ratların kalbinden EDTA’lı tüplere kan örnekleri alındı. HbA1c miktarı tayinleri tüm kanda aynı gün yapıldı. %HbA1c düzeyleri Roche (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) firmasının ticari kiti kullanılarak HITACHI-911 otoanalizörü ile tayin edildi. Kullanılan yöntem immunotürbidimetrik olup (Tina-quant), spesifik olarak

Kalibratör sulandırma: Lineer standart eğrisi elde etmek için aşağıdaki şekilde; 2500 $\mu\text{mol/L}$ kalibratörün iki sınıflandırması hazırlandı:

Çizelge 3. Standartların hazırlanması

Kalibratör	A	B	C
Kalibratör 2500 $\mu\text{mol/L}$	500	500	100
Distile su	-----	500	900
Hippurik asit ve konsantrasyonu $\mu\text{mol/L}$	2500	1250	250

Çalışma yöntemi

1. A, B, C tüpleri için 2’şer adet olmak üzere 6 polipropilen tüp işaretlendi. Blank tüpü (Z) olarak bir adet işaretlendi. Kontrol ve hasta serumları ise kendisi ve blankı olmak üzere ikişer adet işaretlendi (1 kontrol + 1 kontrol blank, 1 serum + 1 serum blank)

2. a. Kalibratörleri (A, B, C) kendi tüplerine 100 μl eklendi

b. Z tüpüne 100 μl distile su eklendi.

c. Kontrol ve örnekler, kendi ve blank tüplerine 100 μl olarak eklendi.

3. Bütün tüplere 300 μl inkübasyon buffer eklendi.

4. Tüm tüpler 37°C ’de 5 dakika inkübe edildi. Aynı zamanda 5b basamağındaki ACE substrat da 5 dk 37°C derecede tutuldu.

5. a. 200 μl 20 mM NaOH tüm standart ve Z tüpüne eklendi, karıştırıldı.

b. Sadece Örnek ve kontrol tüplerine 200 μl ACE substratı eklendi ve karıştırıldı. Blank tüplerine eklenmedi.

6. Tüm tüpler 37°C derecede 15 dakika inkübe edildi.

7. 500 μl 1M hidroklorik asit çözeltisi tüm tüplere eklendi, vortekslendi.

8. 500 μl 1M sodyum hidroksit çözeltisi tüm tüplere eklendi, vortekslendi.

9.Tüm serum blank tüplerine 200 µl ACE substratı eklendi, vortekslendi.

10.Tüm tüplere 2.0 ml (sulandırma tamponu) eklendi.

11.Tüm tüplere 1.5 ml pipet renk ayarlayıcı eklendi, vortekslendi.

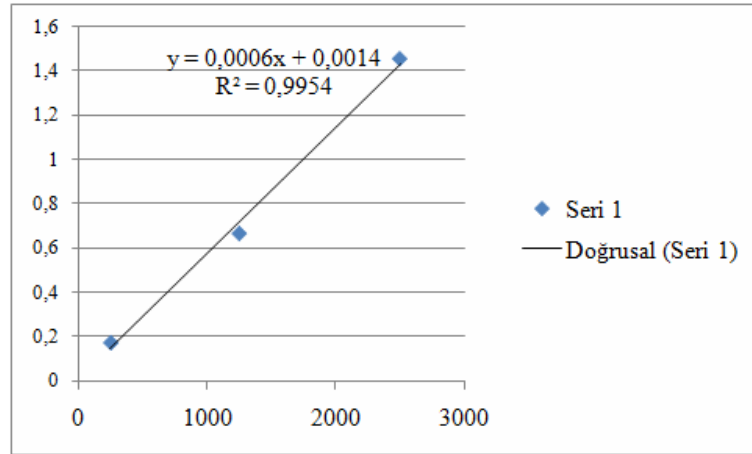
12. 18-28 derecede 5 dakika bırakıldı.

13.18-28 derecede 1500 g.da 10 dakika rpm de santrifüjlendi.

14. Üstte toplanan süpernatantların optik dansiteleri 382 nm de okundu.

Standart eğri

Bütün standartlar ve Z tüpü değerleri kaydedildi. Düzeltilmiş OD değerleri belirlendi. Elde edilen değerler grafik formülünde yerine konularak ACE aktiviteleri hesaplandı (Şekil 19).



Şekil 19. ACE aktivite tayini için standart eğri ve formül

Kontrol ve örnekler

Kontrol/örnek ve kontrol blank/örnek blank okumaları kaydedildi. Düzeltilmiş OD değerleri belirlendi. Elde edilen değerler grafik formülünde yerine konularak ACE aktiviteleri hesaplandı

$1 \text{ ACE ünitesi} = \frac{1 \mu\text{mol hippurik asit}}{\text{Dakika} \times L}$
--

3.2.6. İstatistiksel analiz

Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar; kontrol, diyabet, diyabet+likopen ve likopen gruplarının verilerinin karşılaştırıldığı çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerden elde edilen ham değerler, grupların ortalaması $\pm$ standart hata şeklinde sunuldu.

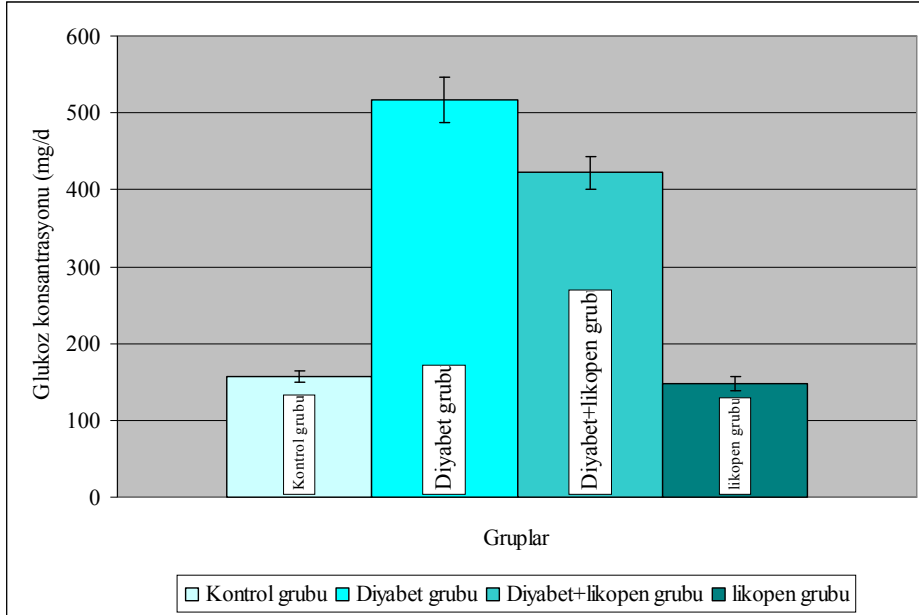
3. BULGULAR

Çizelge 4. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)

Gruplar	(S±SE)	n
Kontrol grubu	157,29±7,94a	7
Diyabet grubu	516,71±29,38b	7
Diyabet+Likopen grubu	422,02±21,68c	7
Likopen grubu	147,57±9,21a	7

Farklı harfler arasında $p<0.05$ oranında fark var.

Kan glukoz değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. En yüksek kan glukoz konsantrasyonu, deneysel diyabet oluşturulan grupta ($p<0.05$) saptandı. Diyabet oluşturulduktan sonra likopen uygulanan grupta ise kan glukoz düzeylerinin kontrol ve sadece likopen uygulanan gruplara göre artmış olmakla beraber ($p<0.05$), diyabet grubundan önemli oranda düşük ($p<0.05$) olduğu görüldü. Kontrol ve likopen gruplarının kan glukoz düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



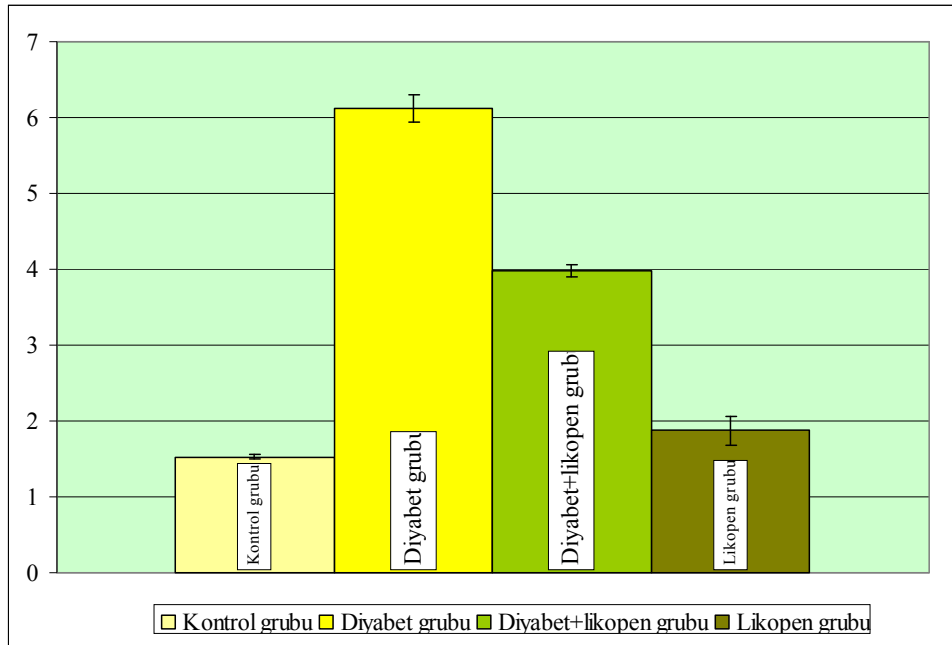
Şekil 20. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)

Çizelge 5. %HbA1c düzeyleri.

Gruplar	(S±SE)	n
Kontrol grubu	1,53±0,03 ^a	7
Diyabet grubu	6,12±0,18 ^b	7
Diyabet+Likopen grubu	3,99±0,08 ^c	7
Likopen grubu	1,88±0,19 ^a	7

Farklı harfler arasında p<0.05 oranında fark var.

%HbA1c düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinden sonra, deneysel diyabet oluşturulan grupta en yüksek (p<0.05) olduğu görüldü. Diyabet+ likopen grubunda da, kontrol ve sadece likopen uygulanan gruplara göre %HbA1c düzeylerinin anlamlı (p<0.05) bir şekilde atmış olduğu belirlendi. Bununla beraber, diyabet grubuna göre önemli (p<0.05) ölçüde azaldığı saptandı. Kontrol ve likopen gruplarında %HbA1c bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi.



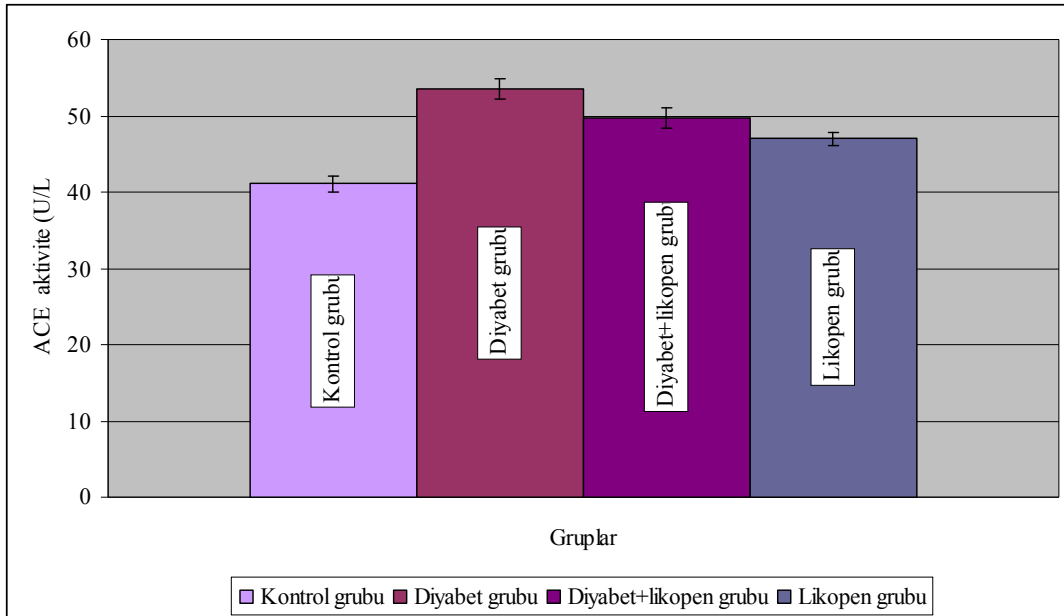
Şekil 21. %HbA1c düzeyleri

Çizelge 6. ACE enzim aktiviteleri (U/L)

Gruplar	ACE aktivitesi (S±SE)	n
Kontrol grubu	41,06±0,97a	7
Diyabet grubu	53,56±1,34b	7
Diyabet+Likopen grubu	49,72±1,36c	7
Likopen grubu	46,97±0,88c	7

Farklı harfler arasında $p<0.05$ oranında fark var.

ACE aktivitelerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda; deneysel diyabet oluşturulan grupta ACE aktivitesinin en yüksek düzeyde ($p<0.05$) olduğu görüldü. Likopen uygulanan gruptaki aktivite de kontrol grubuna göre önemli oranda fazla ($p<0.05$) bulundu. Diyabet oluşturulan ve likopen uygulanan grupta ise diyabet olan gruba göre önemli oranda ($p<0.05$) bir düşme saptandı. Bu grubun ACE aktivitesi kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek ($p<0.05$) bulundu, ancak sadece likopen uygulanan grup ile arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.



Şekil 22. ACE enzim aktiviteleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes mellitus, pek çok organda insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterize karmaşık bir hastalıktır. Ortaya çıkmasındaki başlıca nedenler arasında, insülin direnci ve beta-hücre disfonksiyonu/apoptozis da vardır (Chu ve Leung, 2009). Diyabetes mellitusa bağlı olarak zaman içinde ortaya çıkan makrovasküler komplikasyonlar arasında, kardiyovasküler ve periferik damar hastalığı önemli yer tutar. Diyabet ve arteriyel hipertansiyon arasında yakın ilişki vardır. Tip II DM'lu bireylerin çoğunda hipertansiyon bulgusu da mevcuttur. Hastaların % 60-80'i obez olup, hipertansiyon görülme sıklığının obez olmayanlara göre iki kat fazla olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda komplikasyon riskini arttıran faktörlerin başında hipertansiyon gelir (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002; Perkins ve Davis, 2008).).

İnsülin direnci, hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Esansiyel hipertansiyon ve insülin direnci ilişkisini açıklayan çeşitli olası mekanizmalar vardır. Bunlar; sodyum transportu değişimi, sodyum retansiyonu artışı, sempatik sinir sisteminin aşırı aktifleşmesi, inflamasyon, obezite ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, olarak sayılabilir (Perkins ve Davis, 2008).

Özellikle β hücrelerine lokalize olduğu gösterilmiş olan lokal renin-anjiyotensin sistemi (RAS), glukoza yanıt olarak insülin salgılanmasını baskılama yeteneğine sahiptir. Bu hastalarda, insülin direnci RAS aktivasyonunu arttırmakta ve bu da yüksek kan basıncına katkıda bulunmaktadır (Perkins ve Davis, 2008).

RAS kan basıncının düzenlenmesinde ve sıvı-elektrolit homeostazında görev alır. RAS, su ve tuz homeostazını düzenlemek ve vasküler tonusu kontrol etmek suretiyle hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynar (Bor ve ark., 2000; Çelik ve Yüksel, 2007; Perkins ve Davis, 2008).

RAS, diyabetes mellitusta oluşan glomerüler hasarın patogenezinde rol alır. RAS, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayabileceği, önemli ve büyüme arttırıcı hemodinamik özelliklere sahiptir. Diyabetes mellitusta görülen komplikasyonlar, dolaşımdaki RAS değişikliklerinin neden olduğu ileri sürülen yaygın damar hasarı ile ilişkilidir (Bor ve ark., 2000).

Daha önce dolaşan bir hormon sistemi olarak bilinen RAS bileşenlerinin, vücudun farklı yerlerinde üretildiği bilinmektedir. Son zamanlarda, dolaşan hormon sisteminden ziyade, bazı organların (pankreas, yağ, kas ve karaciğer) farklı fonksiyonları ile kendi yerel RAS'ne sahip olduğu kabul edilmektedir (Chu ve Leung, 2009). RAS bileşenleri olan anjiyotensinojen, ACE ve anjiyotensin tip 2 ve 1 reseptörlerinin (AT1R ve AT2R) pankreas adacıklarında bulunduğu gösterilmesi, bu hipotezin doğrulanmasında önemli bir dayanak olmuştur (Perkins ve Davis, 2008).

Lokal RAS, pankreas adacıklarında kan akımını ve oksijen basıncını düzenleyebilir. RAS, ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumuna aracılık ederek oksidatif stresin tetiklediği, pankreas β hücresi apoptozisine ve fibroza neden olabilir. RAS baskılanmasının, inflamatuvar hali etkileyebileceğine dair ve ARB ve ACE inhibitörlerinin diyabet önleyici etkilerini de açıklayabilecek işaretler vardır (Perkins ve Davis, 2008).

Diyabetik hayvanlarda, pankreas β -hücre kitlesi ve insülin salgılanmasının, kontrolden önemli oranda düşük olduğu ve RAS'ın, özellikle AT1R, tip 2 diyabetik kemirgen modelinde aktive olduğu bildirilmektedir (Chu ve Leung, 2009). Diyabetik nefropatinin patogenezinde RAS önemli bir etkidir. RAS'ın inhibe edilmesinin diyabetik hastaların böbreklerindeki hasarı durdurduğu gösterilmiştir (DeFronzo, 1995). Glukozun, RAS üzerine aktive edici etkisinin metabolik yolu henüz anlaşılamamıştır. Uzun süreli olarak glukoz inkübasyonuna maruz bırakılan pankreas adacık hücrelerinde, RAS bileşenlerinin düzeyleri ve insülin salgılanmasının azaldığı ve hücre apoptozisinin arttığı ortaya konulmuştur (Chu ve Leung, 2009).

RAS' in bir parçası olan ACE, kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol alır ve Anjiyotensin I'i güçlü bir vazokonstriktör olan Anjiyotensin II'ye dönüştürür (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002).

Sunulan bu tez çalışmasında, ACE aktivitelerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda; deneysel diyabet oluşturulan grupta, ACE aktivitesinin diğer gruplara kıyasla önemli ($p < 0.05$) ölçüde arttığı görüldü. Bu verilerini bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı ile uygunluk gösterdiği saptandı.

Diyabetik insan ve sıçanlarda, serum anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE), aktivitesi üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarında çelişkiler olduğu görüldü. Hem insanlar hem de sıçanlarda ACE aktivitesi; normal, azalmış hatta yüksek olduğuna dair farklı bilgiler mevcuttur (Bor ve ark., 2000). Ancak bununla birlikte, yapılan çalışmalarda bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan da görüldüğü gibi, ACE aktivitelerinin genellikle arttığı dikkat çekmektedir. Diyabetli hastalar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, hastaların %24 ile %40'lık bir bölümünde ACE düzeylerinde artış kaydedilmiştir (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002). Serum ACE aktivitesinin retinopatili diyabetik bireylerde kontrole göre önemli oranda arttığı bildirildi. Bu durumun diyabetik damar hasarının bu enzim aktivitesini önemli oranda artmasına yola açtığı ve düşünüldü (Schernthaner ve ark., 1984). Üstündağ ve ark (1998), ACE düzeylerinin diyabetli bireylerde serum, akciğer, karaciğer ve böbrekte diyabetik komplikasyonlara bağlı olarak arttığını saptadılar.

Bor ve ark (2000), deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda serum ACE aktivitesinin arttığı bildirilmektedirler. Bu durumun diyabete bağlı olarak, diffüz damarlarda hasar olduğu ve kana ACE bırakmış olabileceğinden kaynaklandığını iddia etmektedirler.

RAS' in önemli bir komponenti olan ACE aktivitesinin belirlenmesi, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi hastalıklarının tanısında önemlidir. Doku ve dolaşım sisteminde ACE'in yüksek düzeylerde aktivite göstermesinin, vasküler duvar kalınlığının ve aterosklerotik lezyonların oluşmasında kilit bir rol oynadığı bildirilmektedir. Plazmada artan ACE düzeyleri, pek çok kardiyovasküler komplikasyonlar, miyokard enfarktüsün yanı sıra diyabetik nefropati için de önemli bir marker potansiyeli taşımaktadır. ACE geni, plazma ACE aktivitesinin artmasına neden olur ve nefropatiye eğilimi artırır (Defronzo, 1995; Constantinescu ve ark., 1997; Oosterga ve ark., 1997; Rubichini ve ark., 1998; Kuznetsova ve ark., 2000; Başar ve Ayalp, 2006).

ACE aktivitelerinin, diyabetin yanı sıra diyabete bağlı olarak komplikasyonlarda da arttığı bildirilmektedir. Plazma ACE aktivitesi mikroalbuminüri ve diyabetik retinopati gibi, diyabetik mikrovasküler hastalık ile bağlantılıdır (Bor ve ark., 2000). Hipertansif diyabetik bireylerde plazma ACE aktivitesinin diyabetik bireylerinkine oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002). Marre ve ark (1994), diyabetik nefropati ve retinopatisi olan hastaların ACE aktivitesini, retinopati ve

nefropatisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirdiler. Bir başka çalışmada ise diyabetik retinopati hastaların ACE düzeyi retinopatisi olmayan diyabetiklere oranla yüksek bulundu (Feman ve ark., 1993).

ACE inhibisyonu ve anjiyotensin reseptör blokajı muhtemel farmasötik tedaviler olarak literatürde öne çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalar ACE inhibisyonu ve anjiyotensin reseptör blokajı ile tedaviye bağlı olarak, diyabet ortaya çıkış insidansında azalmanın yanı sıra, insülin duyarlılığı ve glisemik kontrolde düzelme olduğunu göstermiştir. Diyabetin günümüzde uygulanan standart tedavisinde, ilk etkinliği ve güvenliği sağlamak açısından ACE enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmaktadır. Yeni çıkan yayınlar RAS'ın, ACEi veya ARB ile modülasyonunun insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü düzelttiği ve muhtemelen tip 2 diyabet gelişimini önlediğini göstermektedir. Bu ilaçların kullanımı, organ hasarı ve hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve anjiyotensin dönüştürücü ile tedavi edilen kalp yetersizliği olan hastalarda belirgin bir kan basıncı kontrolü sağlamaktadır (Perkins ve Davis, 2008; Alfie ve ark., 2011).

ACE aktivitesindeki artış, hipertansiyon, renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde güncel klinik müdahaleleri tamamlayacak yeni bir strateji geliştirilmesine olanak sunmaktadır. ACE inhibisyonu ve anjiyotensin reseptör blokajının kısmen etkili olduğu özel koşullarda, ACE aktivitesi, sadece klinik müdahalelerin etkinliğini artırmakla ilgili olmayabilir (Tikellis ve ark., 2010).

Watson ve ark (2010), diyabetik bireylerde ACE sentezinin, aterogenezin hızlandırılmasına katkıda bulunmak üzere arttığını ileri sürmektedirler. Bu bilgilerin ışığında ACE aracılı yollar bloke edilerek, diyabette aterosklerozun önlenmesi için yeni tedavi olanaklarının araştırıldığı çalışmalar yapılmaktadır (Watson ve ark., 2010).

Kan basıncı artışı DM'lu hastalarda gözlenen morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırır. Bu hastalarda hipertansiyonun önemi, görülme sıklığındaki artışın yanı sıra mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arttırmasından ileri gelir. Diyabetik hipertansif hastalarda görülen ateroskleroz, retinopati ve nefropati gibi komplikasyonlar, hipertansif olmayanlara göre belirgin artış göstermektedir (Balcı-Ekmekçi ve ark., 2002).

Çeşitli klinik çalışmalar, RAS baskılanmasının Tip 2 DM gelişimini önlediğini ya da geciktirdiğini düşündürmektedir, ancak RAS blokajının hangi mekanizma üzerinden koruyucu etki gösterdiği henüz anlaşılmamıştır (Perkins ve Davis, 2008). Renin anjiyotensin sistemini inhibe eden anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) her geçen gün daha yaygın şekilde kabul görmektedir. Bu ajanlar diğer majör antihipertansif ilaç gruplarıyla benzer oranda kan basıncı kontrolü sağlarlar. Ne var ki bu ilaçların kan basıncı kontrolünün ötesinde daha yararlı etkileri var gibi görünmektedir. Aynı oranda kan basıncı düşüşü elde edilmesine rağmen bu ilaçlar yeni diyabet gelişimini engellemekte ve daha iyi hedef organ koruması sağlamaktadırlar. Olumlu etkileri nedeniyle postmiyokardiyal enfarktüs hastalarında, kronik kalp yetmezliği olanlarda, diyabetik nefropatililerde ve renal parankimal hastalığı olanlarda anjiyotensin inhibitörleri kullanılması zorunlu ilaçlar haline gelmiştir (Çelik ve Yüksel, 2007).

Normal fizyolojik koşullarda RAS blokajı, bazal veya uyarılmış insülin salgılanmasını etkilese de, Akut Ang II etkisinin dışında, kronik Ang II tedavisinde glukoz destekli insülin sekresyonunun arttığı bildirilmektedir (Chu ve Leung, 2009).

Diyabetik hastalarda, hem ARB'ler hem de ACE inhibitörleri başlangıç halindeki ya da yerleşmiş nefropati gelişimini ve ilerlemesini önlemekte ve diyabetik retinopati gelişimini geciktirmektedirler. Ek olarak, her iki sınıftaki ajanların diyabetik ya da diyabetik olmayan hastalarda miyokard infarktüsünden primer ya da sekonder korunmada etkili oldukları kanıtlanmıştır. Bu verilerden anlaşılabileceği üzere, ACE veya ARB kullanımını diyabet riskini azaltır (Perkins ve Davis, 2008; Chu ve Leung, 2009).

Sıkı glisemik ve kan basıncı kontrolü retinopati riskini düşürür, ama bunu uygulamada elde etmek kolay değildir ve retinopatiden birincil ve ikincil korunmada ek tedaviler de gereklidir. Gözde tespit edilen RAS'ın düzenlenmesi ile retinopatinin de düzenlenebildiği bulunmuştur. Retinopatinin önlenmesinde, RAS blokajının rolü özel olarak incelendi ve daha az şiddetli retinopati görüldüğü bildirilmiştir (Sjölve ve ark, 2011).

Yukarıda verilen bilgilerin ışığında; diyabetli hastalarda nefropati, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteyi azalttığı gösterildiği için hipertansif diyabetlilerde tedaviye ACE inhibitörü ile başlanması önerilir. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkması muhtemel

komplasyonların önlenmesinde RAS, dolayısı ile ACE enzim aktivitesinin inhibisyonunun sağlandığı yaklaşımların önemi, açıkça ortaya çıkmaktadır (Epstein ve ark., 1996; Ferrari ve ark., 1996).

Ang II, kan basıncına ve sıvı-elektrolit dengesini düzenleyen RAS'ın kritik ve aktif bir peptididir. Anjiyotensin II (Ang II) iyi bilinen bir sistemik vazokonstriktördür, ama son zamanlarda bunun endokrin fonksiyonu için yeni bir rol öne sürülmüştür ve tip 2 diyabetin patofizyolojisi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Sayısız klinik ve deneysel çalışma anjiyotensin II'nin insülin direnci gelişimi ve bunun şiddetlenmesinde, beta hücre işlev bozukluğunda ve glukoz intoleransında rol oynadığını düşündürmektedir. Ang II. Örneğin, Ang II pressor dozlarda sağlıklı insan denekler insülin salınımı ve gelişmiş insülin duyarlılığı inhibe eder. Anjiyotensin II pankreatik beta hücreleri ile insülin salgılanmasının kontrolü ve periferik dokularda insülin duyarlılığı ki her ikisi de tip 2 diyabetin gelişmesine katılan kritik faktörler olan, rol alıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, Ang II, tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunan iki kritik faktör olan pankreas beta hücre tarafından insülin sekresyonu ve periferik dokularda insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynar görünmektedir (Perkins ve Davis, 2008; Chu ve Leung, 2009).

Ang II ve çeşitli organ ve farklı hücre tiplerinde üretilir ve RAS ve insülin sinyalizasyon arasındaki etkileşim yoluyla tip 2 diyabete potansiyel olarak çoklu seviyelerde katılır. Endokrin pankreasta Ang II etki mekanizması hakkında yapılan çalışmalar oldukça yetersiz kalmaktadır. Ancak, Ang II ve insülin salgılanması ile olarak, Ang II'nin muhtemelen adacık damarları üzerine vazokonstriktör rolünün olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ang II, adacıklara kan akımını azaltır ve dolayısıyla glikoz yanıt olarak insülin salgılanmasında ilk aşamasını geciktirdiği bildirilmektedir (Chu ve Leung, 2009).

Bu çalışmanın sonucunda, likopen uygulanan grupta da ACE aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli ($p<0.05$) oranda yükseldiği gözlemlendi. Diyabet oluşturulan ve likopen uygulanan grupta; diyabetli gruba göre önemli ($p<0.05$) oranda bir azalma saptandı. Bu grubun ACE aktivitesi kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek ($p<0.05$) bulundu, ancak sadece likopen uygulanan grup ile arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Son yıllarda yoğun olarak yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, karotenoidler bakımından zengin olan sebze ve meyvelerin düzenli tüketiminin, insanlarda yaygın olarak görülen, kolon, mide ve prostat kanserine karşı korunmada önemli rolünün olabileceği hipotezinin güçlendirir niteliktedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, oksidatif stresin tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Karotenoidler grubundan çok güçlü antioksidan olan likopen, oksidatif strese bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde potansiyel rolünden dolayı, son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir (Narisawa ve ark., 1998; Giovannucci, 1999; Dorgan ve ark., 2000; Erhardt ve ark., 2003; Li ve ark., 2010). Likopen, hücreleri serbest radikal hasarından korumasının yanı sıra, hücreler arasındaki bağları güçlendirmekte ve hücre metabolizmasını geliştirmektedir. (Boileau ve ark., 2001; Mashima ve ark., 2001).

Li ve ark. (2010), diyabetik hastalarda serum likopen düzeylerini araştırdıkları çalışmada, diyabetik grupta likopen düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, korelasyon analizinde HbA1c ve serum likopen düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu bildirdiler. Diyabetik hastalarda, özellikle ilerlemiş diyabetik retinopatili olanlarda, serum likopen düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu görüldü. Bu verilere dayanarak, likopenin diyabetik retinopatinin tanı, şiddeti ve tedavi değerlendirilmesi için yararlı olabileceği iddiası ortaya konuldu. Wang ve ark. (2006) ise, orta yaşlı kadınlarda plazma likopen düzeyleri ve tip 2 diyabet riski arasında az bir ilişki olabileceğini ve bu durumun ve nedenlerinin daha ileri çalışmalarda kanıtlanması gerektiğini gösterdiler. Tip 2 diyabet hastalarında domates suyunun kullanılmasıyla plazma likopen seviyesinde gözlenen belirgin artışa bağlı olarak, kötü huylu kolesterolün oksitlenerek damarlar için zararlı ürünlere dönüşümü belirgin bir biçimde azaltılabildiği görüldü. Aralarında likopenin de bulunduğu serum karotenoidleri, tip 2 diyabet ile yakından ilgilidir. Glukoz metabolizması ve serum karotenoid düzeylerinin, glukoz tolerans anormalliklerine bağlı olarak lineer bir azalma gösterdiği bildirilmektedir (Coyne ve ark., 2005).

Shidfar ve ark. (2010), tip 2 diyabetli hastalarda domates tüketimi, serum glikoz apolipoprotein (apo) B, apoA-I ve kan basıncı üzerinde etkilerinin değerlendirdikleri çalışmada, sonuçta elde edilen değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırarak, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşüşler ve apoA-I aynı zamanda önemli bir artış

olduğunu saptadılar. Buna göre, diyabetik hastalarda, kardiyovasküler komplikasyon riskinin azaltılmasında likopenin zengin domates tüketiminin faydalı olabileceğini ileri sürdüler.

Domates ektraktı, kontrolsüz kan basıncı (BP) düzeyleri ve orta hipertansiyonun, ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokerleri veya düşük doz diüretikler ile kombine tedavisi yapılan bireylerin diyetlerine katıldı. Kan basıncı klinik olarak anlamlı bir azalma gösterirken, sistolik kan basıncı değerleri ve likopen düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Paran ve ark., 2009).

Ali ve Agha (2009), deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, farklı dozlarda likopen uygulanmasının, hipoglisemik, hipolipidemik ve antioksidan aktivite üzerine etkilerinin incelediler. Normal grupla karşılaştırıldığı zaman, STZ grubunda total antioksidan aktivite azalırken, plazma hidrojen peroksit ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) arttığı görüldü. Hiperglisemik ratlara likopenin kademeli dozun eksojen uygulanması glukoz düzeyinin doza bağımlı olarak bir azalma eğiliminde olduğu ve toplam antioksidan kapasitenin ise artmasına neden olduğu ortaya konuldu. Bu verilere dayanarak, likopenin serbest radikal düzeylerini düşüren ve normal seviyeye ulaştıran, serum prooksidan/antioksidan dengesi üzerinde düzeltici etkiye sahip, bir antidiyabetik ajan olarak değerlendirildi.

Kuhad ve Chopra (2008), streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, hiperaljezi ve soğuk allostadi üzerinde likopenin etkisini araştırmak amacıyla, 4 hafta süreyle likopen uyguladılar. Çalışmanın sonucunda, soğuk allostadi ve termal hiperaljezinin hafıflediğini gözlemlediler. Sonuç olarak, diyabetik nöropati tedavisinde adjuvan tedavi olarak likopen gibi antioksidanlarının önemini vurgulamaktadırlar (Kuhad ve Chopra, 2008). DM'un önemli bir mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropatik ağrının, tedavisi en zor türlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Likopen, ayrıca TNF-alfa ve doza bağımlı olarak NO salınımını inhibe eder. Şöyle ki, likopen antinosiseptif aktivitesi ile muhtemelen, NO ve TNF-alfa üzerindeki inhibitör eylem ve nokta potansiyelini, diyabetik nöropatik ağrı azaltmak için serbest bırakır (Kuhad ve ark., 2008).

Yapılan bu çalışmada, kan glukoz değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonunda, deneysel diyabet oluşturulan grupta ($p<0.05$) en yüksek olan kan glukoz konsantrasyonunun, diyabet oluşturulduktan sonra likopen uygulanan grupta önemli ($p<0.05$) oranda düştüğü görüldü. Bununla birlikte, kontrol ve sadece likopen uygulanan gruplardan ise halen yüksek ($p<0.05$) olarak saptandı. Kontrol ve likopen gruplarının kan glukoz düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde bu araştırmada, %HbA1c düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar ise kan glukoz düzeyleri için belirlenen sonuçlarla uyumlu bulundu. %HbA1c düzeylerinin diyabetli grupta en yüksek ($p<0.05$), diyabet+likopen uygulanan grupta önemli oranda düşmekle birlikte ($p<0.05$), halen kontrol ve likopen grubundan daha yüksek ($p<0.05$) olduğu saptandı. Kan glukoz ve %HbA1c düzeylerine bakarak, deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, likopen uygulanmasının, bozulmuş olan glukoz metabolizması üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği sonucuna varmak mümkündür.

Sonuç olarak; lipit peroksidasyonu sırasında en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterdiği ve pro-enflamtuvar olduğu ortaya konulan likopen uygulanmasının, deneysel diyabette kontrole göre yüksek olmakla beraber kan glukoz ve HbA1c düzeylerinin düşmesini sağladığı ve diyabete bağlı komplikasyonların en önemli göstergelerinden olan ACE aktivitesi üzerinde etkili olduğu görüldü. Bu durumda yapılan çalışmada, diyabet oluşan grupta likopen uygulanmasının diyabet komplikasyonlarının patogenezinde rol alan ACE aktivitesinin önleminde önemli olabileceği kanısına varıldı. Bu araştırmanın, diyabet gibi güncel bir konuda, özellikle hastalığın tedavisi ve prognozunun düzenlenmesinde, likopen uygulanmasının etkilerini ortaya koymak açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Özmutlu Ş, Deneysel diyabetli ratlarda likopen uygulamasının ACE aktivitesi üzerine etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van 2011.

Bu çalışma, deneysel olarak diyabet meydana getirilen ratlarda, pro-enflamtuvar ve antioksidan olarak koruyuculuğu bilinen likopen uygulanmasının, diyabete bağlı komplikasyonların saptanmasında önemli yeri olan ACE aktivitesi üzerine etkilerini ortaya koymak ve likopenin diyabet komplikasyonlarındaki olası rolünü araştırmak amacıyla planlandı. Diyabet oluşturmak için D ve DL grup ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. L ve DL grubundaki ratlara Likopen ayçiçeği yağında çözündürülerek 10 mg/kg/gün olarak uygulandı. Dört haftalık denemeden sonra toplanan kan örneklerinde ACE aktiviteleri ölçüldü. Diyabet + likopen uygulanan grupta kan glukozu ve %HbA1c kontrol ve sadece likopen uygulanan gruplara göre artmış olmakla beraber ($p<0.05$), diyabet grubundan önemli oranda düşük ($p<0.05$) olduğu görüldü. ACE aktivitesinin diyabetli grupta en yüksek düzeyde ($p<0.05$) olduğu görüldü. Likopen uygulanan gruptaki aktivite de kontrol grubuna göre önemli oranda fazla ($p<0.05$) bulundu. Diyabet oluşturulan ve likopen uygulanan grupta ise diyabet olan gruba göre önemli oranda ($p<0.05$) bir düşme saptandı. Likopen uygulanmasının, diyabete bağlı komplikasyonların en önemli göstergelerinden olan ACE aktivitesinin inhibisyonunda etkili olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, ACE, likopen, HbA1c, rat, STZ

SUMMARY

Özmutlu Ş, The effect of lycopene treatment on ACE activities in experimental diabetic rats. **Yüzüncü Yıl University, Health Science Institute, Department of Biochemistry, MSci. Thesis, Van 2011.** In this study, applied pro-enflamtuar and antioxidant known as lycopene was applied to the rats which are ingendered diabetes for experimental purposes and it is aimed to find out an important role in the detection of diabetes-related complications and to determine the effects of ACE activity in the possible role of lycopene diabetes complications. In order to realise diabetes in rats D and DL groups 45 mg / kg single dose streptozotocin (STZ) intraperitoneally (ip) route was performed. The same amount of saline was injected to the control group. Blood glucose rise 270 mg / dl and those with diabetes can be considered to be enrolled in the study. The rats in group L and DL, sunflower oil by dissolving 10 mg of lycopene / kg / day was administered. ACE activities were measured in blood samples collected after the four-week experiment. Diabetes+Lycopene group with control blood glucose and HbA1c% and increased according to the groups, although applied only lycopene ($p < 0.05$), diabetes group, significantly lower ($p < 0.05$) was observed. The highest level of ACE activity in diabetic group ($p < 0.05$) was observed. Lycopene is also applied in the group activity significantly more than the control group ($p < 0.05$), respectively. Diabetes is created and lycopene in the group with diabetes, according to the group significantly ($p < 0.05$) showed a fall. Lycopene is the implementation of the most important indicators of diabetes-related complications were found to be effective in the inhibition of ACE activity.

Key words: Diabetes mellitus, ACE, lycopene, HbA1c, rats, STZ

KAYNAKLAR

Alfie J, Aparicio LS, Waisman GD (2011). Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Rev Recent Clin Trials. [Epub ahead of print]

Ali MM, Agha FG (2009). Amelioration of streptozotocin-induced diabetes mellitus, oxidative stress and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene. Scand J Clin Lab Invest.,69(3), 371-379.

ADA (American Diabetes Association) (2008). Standards of medical care in diabetes. Diabet Care, 31(Suppl 1),S12-54.

ADA (American Diabetes Association) (2011): Diagnosis and Classification of diabetes mellitus Diabet Care, 34(suppl. 1), 62-69.

Anguelova T, Warthesen J (2000). Lycopene stability in tomato powders. J Food Sci, 65, 67-70.

Anonim 1. http://www.diabetclub.com/diabet/diab_tarihce.htm. Eriřim tarihi: 11/11/2009

Anonim 2: [http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2005/Dresser/My %20 favorite %20 Protein. html](http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2005/Dresser/My%20favorite%20Protein.html). Eriřim tarihi: řubat/2011

Anonim 3. <http://bodymindspiritintegration.com/wp-content/uploads/2010/01/pancreas.jpg>. Ocak/2010

Anonim 4. http://www.daviddarling.info/encyclopedia/I/islets_of_Langerhans.html. Eriřim tarihi: řubat/2011

Anonim 5. <http://www.chem.uwec.edu/Chem406/Webpages/Ying/overview.htm>. Eriřim tarihi: řubat/ 2011

Anonim 6. [http://www.mun.ca/biology/scarr/Insulin_posttranslational_modification. htm](http://www.mun.ca/biology/scarr/Insulin_posttranslational_modification.htm). Eriřim tarihi: Ocak/2011

Anonim 7. http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/problem_sets/signaling/01t.html. Eriřim tarihi: Ocak 2011

Anonim 8. http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/problem_sets/signaling/01t.html. Eriřim tarihi: Ocak 2011

Anonim 9:<http://gardenrain.wordpress.com/2009/11/page/2/>. Eriřim tarihi: 11/11/2009

Anonim 10. <http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/1o8a-1.gif>. Eriřim tarihi: Ocak 2011

Anonim 11. <http://www.reninakACEmi.com/Images/SSS/sss6.gif>. Eriřim tarihi: Ocak/2011

Anonim 12. <http://www.vetgo.com/cardio/concepts/images/page22.gif>. Eriřim tarihi: řubat/2011

Anonim 13. http://www.xtend-life.com/product/Omega_3_DHA_Fish_Oil_Premium.aspx. Eriřim tarihi: Ocak 2011

Bağrıaçık N (1997). İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakóltesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, diyabetes mellitus Sempozyumu, İstanbul, 9-18.

Balcı-Ekmekçi Ö, Donma O, Aydemir A, Özdemir S, Bağrıaçık N (2002). Hipertansif diyabetik bireylerin plazma anjiotensin dönüşürücü enzim aktivitesi ile plazma ve eritrosit çinko düzeyleri. T Klin J Med Sci, 22, 553-556

Bast A, Haenen GR, Van Den Berg R, Van Den Berg H (1998). Antioxidant effects of carotenoids. Int J Vitam Nutr Res, 68, 399-403.

Başar Y, Ayalp K (2006). Venöz trombo embolizmin plazma ACE düzeyleri ve ACE gen polimorfizmi ile ilişkisi. Damar Cer Der, 15(1), 1-6.

Boileau TW, Clinton SK, Zaripheh S, Monaco MH, Donovan SM, Erdman JW Jr (2001). Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats. J Nutr, 131(6),1746-1752.

Bor MV, Elmalı ES, Altan N (2000). Serum antiotensin converting enzyme activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Turk J Med Sci; 30(3), 311-314.

Borodaco A (2007). Classification and diagnosis of Diabetes. Terapia, 15, 6-11.

Bramley PM (2000). Is lycopene beneficial to human health? Phytochem, 54(3), 233-236.

Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, O'Dea K (2009) Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. Br J Nutr, 101(2), 270-207.

Brownlee, Michael; Hirsch, Irl B (2006). Glycemic variability: A hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. JAMA, 295 (14),1707-1708.

Burnier M (2001). Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation, 103, 904-912.

Cantrell A, McGarvey DJ, Truscott TG, Rancan F, Bohm F (2003). Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment. Arch Biochem Biophys, 412, 47-54.

Chu KY, Leung PS.(2009). Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. Curr Protein Pept Sci, 10(1),75-84.

Cohen ML, Kurz KD (1982). Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with Captopril ar MK 421. Pharmacol Exp, 220, 63-69.

- Constantinescu CS, Goodman D, Grossman RI, Mannon LJ, Cohen JA (1997). Serum angiotensin-converting enzyme in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 54,1012-1015.
- Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, Leonard D, Shaw J (2005). Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr*, 82(3), 685-693.
- Çelik T, Yüksel UÇ (2007). Hipertansiyonda anjiyotensin blokajı. *J Int Med Sci*, 3(18), 47-56.
- Danilczyk U, Eriksson U, Crackower MA, Penniger JM (2003). A story of two ACEs. *J Mol Med*, 81(4), 227-234.
- Das UN (2005). Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit*, 11,155-162.
- Dede S (1999a). Hormonlar . *Biyokimya, Y.Y.Ü. Vet. Fak.Yayını, Van* (Ed. Mert N). 178-194.
- Dede S (1999b). Vitaminler . *Biyokimya, Y.Y.Ü. Vet. Fak.Yayını, Van* (Ed. Mert N). 178-194.
- DeFronzo RA (1995). Diabetic nephropathy, etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev*, 3, 510-564.
- Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, Potischman N, Miller R, Schussler N, Stephenson HE Jr (2000). Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett*, 154, 201-210.
- Epstein M, Bacris G (1996). New approaches to antihypertensive therapy: use of fixed dose combinationtherapy. *Arc Intern Med*, 156,1969-1978.
- Erdoğan G (2005). Endokrinoloji Temel ve klinik, diyabetes mellitus'ta Sınıflandırma, 343.
- Erdös EG (1990). Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl Memorial Lecture. *Hypertension*, 16, 363-370.
- Erhardt JG, Meisner C, Bode JC (2003). Lycopene, beta-carotene and colorectal adenomas. *Am J Clin Nutr*, 78, 1219-1224.
- Fairbanks VF, Klee GG. (1994) *Biochemical Aspects of Hematology*. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry Second edition*. Edited by CA Burtis&ER Ashwood, W. B. Saunders Company Philadelphia, 1974-2072
- Feman SS, Mericle RA, Reed GW, May JM, Workman RJ (1993). Serum angiotensin converting enzyme in diabetic patients. *Am J Med Sci*, 305(5), 280-284.

Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Pepi P, Mazzeletti A, Visioli O (1996). Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*, 10(Supp 2), 639-647.

Ferreira AJ, Santos RAS (2005). Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res*, 38, 499-507.

Fowler GC, Vasudevan DA (2010). Type 2 diabetes mellitus: managing hemoglobin A(1c) and beyond. *South Med J.*, 103(9),911-6.

Gedik O.(1996).diyabetes mellitus'un Patogenezi, ed: Selahattin Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik Medical Network, 395-408.

Giovannucci E (1999). Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer, review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*, 91, 317-331.

Gören B, Fen T (2003). Anjiyotensin reseptör antagonistleri. *T Klin J Cardiol*, 16, 425.

Görür A (2006). Tip I Aort Diseksiyonu ve Anjiyotensin Dönüştürücü Converting Enzim (Ace) Gen Polimorfizmi (I/D). Uzmanlık Tezi, İstanbul – 2006, Sağlık Bakanlığı, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Greene DA (1986). Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am J Med*, 80 (Suppl 5A), 39-52.

Harats D, Chevion S, Nahir M, Norman Y, Sagee O, Berry E (1998). Citrus fruit supplementation reduces lipoprotein oxidation in young men ingesting a diet high in saturated fat: presumptive evidence for an interaction between vitamin C and E in vivo. *Am J Clin Nutr*, 67, 240-245.

Hatemi H (1996). diyabetes mellitus'un Tarihçesi, *Aktüel Tıp Dergisi*, 7, 497-499.

Hermansen K (2000). Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr*, 83(suppl 1), 113-119.

Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagava H, Nakamura S, Tamaoka A, Takahash R, Urakami K, Shoji M (1999). Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer disease in the Japanese population. *Neurosci Let*, 277,65-67.

Huang W, Gallois Y, Bouby N, Bruneval P, Heudes D, Belair MF ve ark (2001). Genetically increased angiotensin I converting enzyme level and renal complications in the diabetic mause. *Proc Natl Acad Sci*, 98,13330-13304.

İşıldak M,Gürlek A.(2006). diyabetes mellitusta mikrovasküler koruma. *Türk J Cardiol*, 9,22-27.

Kardum D, Huskic J, Fabijanic D, Banic M, Buljevac M, Kujundzic M, Lonkar B (1999). Activity of serum angiotensin-converting enzyme as a tumor marker of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroent Hepatol*, 11,1209-1213.

- Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB (2002). Chemistry, distribution and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med*, 227(10), 845-851.
- Kuhad A, Chopra K (2008). Lycopene ameliorates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rat. *Indian J Exp Biol*, 46(2), 108-111.
- Kuhad A, Sharma S, Chopra K (2008). Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pain*, 12(5), 624-632.
- Kurt İ (2003). Glikozile hemoglobin(HbA1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Derg*, 45(4), 387-395.
- Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Ryabikov A, Fagard R (2000). Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 14(7), 447-454.
- Lau T, Carlsson PO, Leung PS (2004). Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*, 47, 240-248.
- Li ZZ, Lu XZ, Ma CC, Chen L (2010). Serum lycopene levels in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 20(4), 719-723.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S (2001). For the Hope investigators. Renal investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*, 134, 629-636.
- Marre M, Bernadet P, Gallois Y (1994). Relationship between ACE gene polymorphism, plasma levels and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes*, 43, 384-389.
- Mashima R, Witting PK, Stocker R (2001). Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 12(4), 411-418.
- Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH (2001). Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys*, 396, 171-177.
- Molitch ME. (1990). diabetes mellitus. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston, Butterworths, Chapter 136.
- Müller AM, Gruhn K, Lange S, Franke FE, Müller KM (2004). Angiotensin converting enzyme in the regular pulmonary vasculature. *Pathology*, 116, 141-146.
- Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, Nomura S, Oshima S, Sakamoto H, Inakuma T, Ishiguro Y, Takayasu J, Nishino H (1998). Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats by lycopene and tomato juice rich in lycopene. *Jpn J Cancer Res*, 89(10), 1003-1008.

Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N.(2007) Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications. *J Endocrinol Invest*, 30(10),833-838.

Nguyen ML, Schwartz SJ (1999). Lycopene, chemical and biological properties. *Food Technol*, 53, 38–45.

Norris SL, Lee NJ, Severance S, Thakurta S, Chan B (2008). Drug Class Review: Newer Drugs for the Treatment of diabetes mellitus: Final Report. http://www.rx.wa.gov/documents/diabetes_final_report_.pdf

Nussey S, Whitehead S (2001). Anatomical features of pancreatic islets in relation to hormone secretion and its control. In; *Endocrinology: An Integrated Approach*. BIOS Scientific Publishers, Oxford.

Oosterga M, Voors A, de Kam P-J, Schunkert H, Pinto Y, Kingma H, van Gilst WH (1997). Plasma angiotensin-converting enzyme activity and left ventricular dilatation after myocardial infarction. *Circulation*, 95,2607-2609.

Paran E, Novack V, Engelhard YN, Hazan-Halevy I. (2009) The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther*, 23(2),107-108.

Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao TD, Motivala A, Peterson EL, Rhaleb NE (2005). Angiotensin-converting enzyme inhibitors a new mechanism of action. *Circulation*, 112, 2436-2445.

Perkins JM, Davis SN (2008). The renin-angiotensin-aldosterone system: a pivotal role in insulin sensitivity and glycemic control. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 15, 147-52.

Piepho RW (2000). Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*, 57, 3-7.

Powers AC. (2005). diabetes mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2152- 2180.

Pruthi RS, Derksen E, Gaston K (2003). Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors, a review. *J Urol*, 169, 2352–9.

Rubichini F, Steffenino G, Delavalle A, Matullo G, Colajanni E, Camilla T, Vado A, Benetton G, Uslenghi, Piazza A (1998). Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin-I-converting enzyme. *Circulation*, 97, 147-154.

Sacks DB (1994). Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia. Saunders, 928-1001

Schernthaner G, Schwarzer C, Kuzmits R, Müller MM, Klemen U, Freyler H (1984) Increased angiotensin-converting enzyme activities in diabetes mellitus: analysis of

diabetes type, state of metabolic control and occurrence of diabetic vascular disease. *J Clin Pathol*, 37(3), 307-312.

Sevindik H (2007). Pembe Greyfurt Suyu ve Domates Pulpunda Likopen ve β -Karotenin Isıl Stababiliteleri. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Shaw J, Zimmet P.(2002). Epidemiology of type 2 Diabetes. An increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. *Diabetic nephropathy in type 2 Diabetes*. London: Science Press,21- 30.

Shidfar F, Froghifar N, Vafa M, Rajab A, Hosseini S, Shidfar S, Gohari M (2010). The effects of tomato consumption on serum glucose, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, homocysteine and blood pressure in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*, [Epub ahead of print]

Sjølie AK, Dodson P, Hobbs FR (2011). Does renin-angiotensin system blockade have a role in preventing diabetic retinopathy? A clinical review. *Int J Clin Pract*, 65(2),148-153.

Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP (1956). Preparation and function of the hypertensin converting enzyme. *J Exp Med*, 103, 295-299.

Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H (1998). Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett*, 427, 305-308.

Stahl W, Sies H (1996). Lycopene, a biologically important carotenoid for humans. *Arch Biochem Biophys*, 336(1), 1-9.

Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, Vinson GP (1999). The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol*, 161, 317-322.

Tanumihardjo SA, Furr HC, Amedee-Manesme O, Olson JA (1990). Retinyl ester (vitamin A ester) and carotenoid composition in human liver. *Int J Vitam Nutr Res*, 60(4), 307-313.

Tanyolaç A (1984). Özel Histoloji, Ankara Üniv Vet Fak Yay: 398, Ankara, 72-73.

Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P.(2010) Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*,33(10), 2285-93.

Tikellis C, Bernardi S, Burns WC.(2010).Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, [Epub ahead of print]

Tom B, Dendorfer A, Danser AHJ (2003). Bradykinin, angiotensin-(1-7), and ACE inhibitors: how do they interact? *Int J Biochem Cell Biol*, 35, 792-801.

Turgut S (2005). Anjiotensin dönüştürücü enzim ve I/D polimorfizmi. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 12(4), 53-57.

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR (2005). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). JAMA, 281(21), 2005-2012.

Üstündağ B, Çay M, Özeran İH, Nazıroğlu M, İlhan N (1998). Angiotensin Converting Enzyme Activity in The Serum, Lung, Liver and Kidney in Streptozotocin -Induced Diabetic Rats and Diabetic Nephropathy. Tr J Med Sci, 28, 231-238.

Vardı N, Iraz M, Öztürk F, Uçar M, Gül M, Eşrefoğlu M, Otlı A (2005). Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. İ Ü Tıp Fak Derg, 12, 45-52.

Varela AS, Bosco Lopez Saez JJ (1993). Utility of serum activity of angiotensin converting enzyme as a tumor marker. Oncology, 50,430-435.

Wang L, Liu S, Pradhan AD, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD (2006). Plasma lycopene, other carotenoids, and the risk of type 2 diabetes in women. Am J Epidemiol, 164(6), 576-585.

Watson AM, Soro-Paavonen A, Sheehy K, Li J, Calkin AC, Koitka A, Rajan SN, Brasacchio D, Allen TJ, Cooper ME, Thomas MC, Jandeleit-Dahm KJ (2010). Delayed intervention with AGE inhibitors attenuates the progression of Diabetes-accelerated atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E knockout mice. Diabetologia, [Epub ahead of print]

Yenigün, M. (1995), diyabetes mellitus'un Geç Komplikasyonları: Her Yönüyle diyabetes mellitus Kitabından, Editör: Yenigün, M., Nobel Tıp Kitabevi, s., 546, 584.

Yenigün, M., (1997). Mikro ve Makroanjiyopatiler: Kardiyovasküler Diabet Edit., Yenigün M.,İ.Ü. Basımevi, , s., 150-222.

YenigünM, Altuntaş Y, (2001). Her yönüyle diyabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 51- 62

ÖZGEÇMİŞ

Samsun’da 1984 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Samsun’da tamamladı. 2001 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümünü kazandı. 2006 yılında mezun oldu. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programına başladı. Halen biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktadır.