

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**DİABETİK TAVŞANLARIN KAN VE İNTRAOKÜLER SIVILARINDA
OSMOTİK BASINÇ İLE Zn, Cu ve Cr ESER ELEMENT
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DİLEK DÜZGÜN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. DERVİŞ ÖZÇELİK**

**BİYO FİZİK ANABİLİM DALI
BİYO FİZİK PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

/ /

Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program Adı : Biyofizik

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Biyofizik

Tez Sahibi : Dilek DÜZGÜN

Tez Başlığı : Diabetik Tavşanların Kan ve İntraoküler Sıvılarında Osmotik Basınç ile Zn, Cu ve Cr Eser Element Seviyelerinin Araştırılması.

Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik AD

Sınav Tarihi : 28.07.2011

Tez Sınav Jürisi

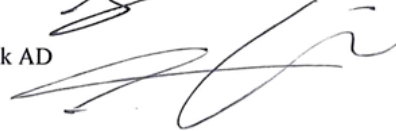
1. Prof.Dr.Şefik DURSUN- İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD



2. Doç.Dr.Derviş ÖZÇELİK- İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD (Danışman)



3. Prof.Dr.Tunaya KALKAN- İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD



4. Prof.Dr.Bora BARUTÇU- İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD



5. Doç.Dr.İşıl ALBENİZ-İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Biyofizik AD



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DİLEK DÜZGÜN



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca düşünceleri ile bana yön veren ve deneyimleri ile beni bilgilendiren Sayın Hocam Doç. Dr. Derviş Özçelik'e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şefik Dursun'a teşekkür ederim. Ayrıca İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve yardımcıları ile tüm çalışanlarına;

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarında deneysel çalışmamı yürütebilmem için her türlü imkanı sağlayan Sayın Tıbbi Biyolog Çetin Karaca'ya ve deneysel çalışmalarımda yardımları için Sayın Dr. Cezmi Doğan'a teşekkürü borç bilirim.

Desteklerini benden hiç esirgemeyen, sevgileri ve fedakarlıkları için sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 10884

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabet.....	4
2.1.1. Diabetin Tipleri	6
2.1.2. Diabetin Komplikasyonları	7
2.2. Diabetin Göz ve Görme Üzerine Etkileri.....	8
2.2.1. İntraoküler Sıvılar	8
2.2.1.1. Aköz Hümör.....	8
2.2.2. Diabetik Retinoapati	14
2.3. Osmotik Basınç ve Osmoregülasyon	16
2.3.1. Vücut Sıvıları ve Hücre Membranından Su Transportu	16
2.3.1.1. Vücut sıvılarının dağılımı ve bileşenleri	16
2.3.1.2. Hücreler ve ekstrasellüler sıvı arasında su transportu.....	19
2.3.1.3. Plazma ve intertisyel sıvı arasında su transportu	19
2.3.2. Osmoz ve Osmotik Basınç	20
2.3.3. Osmotik Basınç Ölçümü	22
2.3.4. Osmoregülasyon ve Osmoreseptörler	24
2.4. Diabetin Eser Elementler Üzerine Etkileri.....	28
2.4.1. Çinko	29
2.4.2. Çinkonun Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu	29
2.4.3. Bakır.....	32
2.4.3.1. Bakırın Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu	33

2.4.4. Krom	35
2.4.4.1. Kromun Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Kimyasallar	39
3.2. Cihazlar	39
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	40
3.4. Örneklerin Alınması	40
3.5. Yapılan Analizler	41
3.5.1. Kan Glikoz Düzeyi ve Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi	41
3.5.2. Kan, Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Osmotik Basınç Seviyelerinin Ölçülmesi	41
3.5.3. Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Eser Element Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	41
3.6. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Kan Glikoz Düzeyi ve Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi	45
4.2. Kan, Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Osmotik Basınç Seviyeleri	48
4.3. Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Eser Element Konsantrasyonları	52
5. TARTIŞMA	59
KAYNAKLAR	66
ETİK KURUL KARARI	78
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Eser elementlerin standart değerleri.....	43
Tablo 4-1: Kontrol ve diabet grubuna ait kan glikoz değerlerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	46
Tablo 4-2: Kontrol ve diabet grubuna ait vücut ağırlığı değerlerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	47
Tablo 4-3: Kontrol ve diabet grubunun kanlarında ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	49
Tablo 4-4: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	50
Tablo 4-5: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında (aköz hümör sıvı) ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	51
Tablo 4-6: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	53
Tablo 4-7: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	54
Tablo 4-8: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Cr konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).	55
Tablo 4-9: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).....	56
Tablo 4-10: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).....	57
Tablo 4-11: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Cr konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri ($M \pm SD$).....	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: İnsülinin beta hücrelerinde salınım mekanizması.	5
Şekil 2-2: Gözün anatomisi.....	9
Şekil 2-3: Gözde sıvı akışı	11
Şekil 2-4: Aköz hümörün siliyerde üretim yolları	12
Şekil 2-5: Aköz hümörün akış yolu	13
Şekil 2-6: Diabetik retinopatide yeni damar oluşumu.	15
Şekil 2-7: Vücut sıvı kompartmanlarının iyon bileşenleri.....	18
Şekil 2-8: Membrandan suyun ve moleküllerin geçişi	20
Şekil 2-9: Semi-Mikro Osmometre (KNAUER-7400)	23
Şekil 2-10: Osmometrenin işleyiş prensibi	24
Şekil 2-11: Ekstrasellüler sıvı osmolalitesinin düzenlenmesinde osmoreseptör-ADH geri bildirim mekanizması	25
Şekil 2-12: Pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyon mekanizmasında çinkonun rolü.....	31
Şekil 2-13: İnsülin reseptörünün kromodülin tarafından uyarılmasını gösteren mekanizma.	37
Şekil 3-1: Elde edilen Zn kalibrasyon grafiği.	43
Şekil 3-2: Elde edilen Cu kalibrasyon grafiği.....	44
Şekil 3-3: Elde edilen Cr kalibrasyon grafiği.	44
Şekil 4-1: Kontrol ve diabet grubunun deney süresince haftalık kan glikoz seviyesinin gösterilmesi.....	46
Şekil 4-2: Kontrol ve diabet grubunun deney süresince haftalık vücut ağırlığı değişiminin gösterilmesi.	47
Şekil 4-3: Kontrol ve diabet grubu kan osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.....	49
Şekil 4-4: Kontrol ve diabet grubu plazma osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.....	50
Şekil 4-5: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.	51
Şekil 4-6: Kontrol ve diabet grubunun plazma Zn konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	53

Şekil 4-7: Kontrol ve diabet grubunun plazma Cu konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	54
Şekil 4-8: Kontrol ve diabet grubunun plazma Cr konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	55
Şekil 4-9: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Zn konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	56
Şekil 4-10: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Cu konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	57
Şekil 4-11: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Cr konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.....	58

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GLUT-2	: Glikoz taşıyıcı protein
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NIDDM	: İnsülin bağımlı olmayan diabet
IDDM	:İnsülin bağımlı diabet
VEGF	:Vasküler endotel büyüme faktörü
EDTA	: Etilendiamintetra asetik asit
DMT1	:İki değerlikli metal taşıyıcı
ZnT	: Çinko taşıyıcı protein
ZIP	: Taşıyıcı protein (Zinc-Iron releated transporter protein)
MTF-1	: Metal transkripsiyon faktör 1
MT	: Metallotiyonin
Zn	: Çinko
Cu	: Bakır
Cr	: Krom
Tf	: Transferrin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
CTR-1	: Bakır taşıyıcı protein
ATOX1	: Antioksidan protein 1
TP7A	: Menkes proteini

ROS	: Reaktif oksijen türleri
GTF	: Glikoz tolerans faktörü
LMWCr	: Kromodülin
IR	: İnsülin reseptörü
ADH	: Anti-diüretik hormon

ÖZET

Düzgün, D. Diabetik Tavşanların Kan ve İntraoküler Sıvılarında Osmotik Basınç ile Zn, Cu ve Cr Eser Element Seviyelerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul-2011.

Diabet, insülin sekresyon yetersizliği ya da dokularda insülin direnci artması sonucu gelişen metabolik bir hastalıktır. Diabet ve diabetin komplikasyonlarının oluşumunda eser element metabolizması önemli bir yer tutmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda diabette farklı doku, kan ve idrar örneklerinde pek çok elementin seviyelerinin değiştiği belirtilmektedir. Diabete bağlı katarakt ve glokom oluşumunda lenslerdeki element değişimleri incelenmesine rağmen, plazma ve intraoküler sıvıda (aköz hümör sıvı) element konsantrasyonlarının diabetik ve diabetik olmayan durumlarda karşılaştırmalı olarak değerlendiren araştırma oldukça azdır. Bu nedenle diabetik tavşan modelinde tavşanların kan, plazma ve intraoküler (aköz hümör) sıvılarında Zn, Cu ve Cr eser element seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Yeni Zellanda ırkı erkek tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar kontrol (n=8) ve alloksan uygulanarak oluşturulan diabet (n=8) grubu olarak ikiye ayrıldı. Deney süresi sonunda (6 hafta) tavşanlardan alınan kan, plazma ve aköz hümör sıvılarının osmotik basınçları osmometre ile plazma ve aköz hümör sıvı Zn, Cu ve Cr elementlerinin konsantrasyonu ICP-OES cihazı ile ölçüldü.

Diabet grubunun kan, plazma ve aköz hümör sıvı osmotik basınç değerlerinin kontrollere göre anlamlı (sırası ile $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$) arttığı bulundu. Diabetik tavşanların plazma Zn ve Cu konsantrasyonunun kontrollere göre anlamlı (sırası ile $p<0,01$ ve $p<0,001$) arttığı, Cr konsantrasyonunun anlamlı ($p<0,01$) azaldığı tespit edildi. Diabette aköz hümör sıvıda Cr ve Zn konsantrasyonlarında anlamlı azalma (sırası ile $p<0,001$ ve $p<0,01$), Cu seviyesinde ise anlamlı artma ($p<0,001$) görülmüştür. Ölçtüğümüz parametrelere bağlı gözde oluşabilecek bu değişimler değerlendirildiğinde bu tür çalışmaların farklı diabetik hayvan modellerinde karşılaştırmalı olarak yapılmasının diabet ve diabetin komplikasyonlarının değerlendirilmesinde yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Diabet, Aköz Hümör, Osmotik Basınç, Element, Tavşan.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. *Proje No: 10884*

ABSTRACT

Düzgün D. Searching Levels of Trace Elements Zn, Cu and Cr with Osmotic Pressure in Diabetic Rabbits Blood and Intraocular Fluids. Istanbul University, Institute of Health Science, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Biophysics, Master Thesis. İstanbul, 2011.

Diabet is a metabolic disease; that result from decreasing of insulin secretion or increasing insulin receptor resistance. Trace elements metabolism has an important role on diabet and occuring of complications.

At various studies, it is pointed that in diabetics, many elements have changed levels in various tissues, blood and urine samples. Although; there are observations about changing of trace elements in lenses at formation of cataract and glaucoma on diabet; there is a few research that, evaluates the concentrations of trace elements in the intraocular (aqueous humor) fluid and plasma of diabetic and non-diabetic cases by making comparison. For this reason, at diabetic rabbit models we aimed to investigate the levels of trace elements, Zn, Cu and Cr, in blood, plasma and intraocular (aqueous humor) fluid of rabbits.

In our study, the New Zealand breed (n=16) male rabbits were used. Rabbits divided into two groups: one; control group of rabbits (n=8), and the other is diabet group (n=8), in which, rabbits are developed diabet by applying alloxan. After the end of experimental period (6 weeks), the osmotic pressure levels of the received blood, plasma and aqueous fluids of rabbits were measured by osmometre; and plasma and aqueous humor fluid, zinc (Zn), copper (Cu) and chromium (Cr) concentration were measured by ICP-OES instrument.

In diabetic group it is found that: blood, plasma and aqueous humor fluid osmotic pressure increased significantly (respectively $p<0,01$ $p<0,001$ $p<0,001$). It is detected that; Zn and Cu concentrations in plasma of diabetic rabbits increased significantly (respectively $p<0,01$ and $p<0,001$), the Cr concentration was significantly ($p<0,01$) decreased. In diabetics aqueous humor fluid it is seen that: Cr, and Zn concentrations, measured significantly reduced (respectively $p<0,001$ and $p<0,01$), and the level of Cu increased ($p<0,001$).

When the changes in eye that occurs as a reasult of these measured parameters are eveluated; we thought that making of these kind of studies at different diabetic animal models by comprasion will be useful for determination of diabet and its complications.

Key Words: Diabetes, Aqueous humor, Osmotic pressure, Elements, Rabbit.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University, Project No: **10884**.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabet insülin sekresyonu ya da hücrelerde insülin reseptör duyarlılığının azalması sonucu görülen metabolik bir hastalıktır. İnsülin yokluğunun ya da insülin reseptör duyarlılığının azalması sonucunda glikozun birçok hücre tarafından alınması ve kullanımı engellenir ve glikoz metabolizmasına olumsuz etki eder (1,2).

Diabette hipoglisemi ve hiperglisemi sonucunda çeşitli metabolik komplikasyonlar görülür. Diabette diabetik retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler ve kardiyovasküler, serebrovasküler ve ateroskleroz gibi kronik makrovasküler komplikasyonlar görülür (3,4). Gözün normal fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli olan intraoküler sıvı aköz hümör ve vitröz hümör olmak üzere iki bölümden oluşur. Aköz hümör gözdeki lens, koroid gibi damarsız yapıların beslenmesini, bu ortamlardan atık maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar (5). Göz içi basıncını oluşturan aköz hümör üretimi ile dışı akımı arasında sabit bir denge vardır ve sağlıklı bireylerde bu basıncın dengede tutulması gerekmektedir. Göz içindeki aköz hümör üretimi ve içeriğinin diabette bozulduğu ve çeşitli komplikasyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir (5,6,7). Diabete bağlı olarak mikroanevrizma, hemoraji, lipid ve lipoprotein birikimi, retinal ödem, makular ödem ve gözde yeni damar oluşumu görülebilir; bunların sonucunda diabetik retinopati, katarakt, glokom gibi körlüğe neden olduğu bilinen hastalıkların gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (8,9).

Vücut ağırlığının %55-60'ını oluşturan vücut sıvıları ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı olmak üzere temel iki kompartmana ayrılır. Vücut sıvısı içerisinde karbonhidratlar, proteinler, lipidler, üre, ürik asit, kreatinler gibi organik maddeler ile anyonlar, katyonlar gibi inorganik maddeler çözünmüş, ayrılmış ya da kolloidal halde bulunurlar (10,11). Fiziksel ve kimyasal parametreler hücrelerin hacminin korunmasını sağlayarak vücut sıvılarının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu mekanizmanın sürdürülmesi için osmotik dengenin korunması gerekir. Hücre hacmi, ekstrasellüler sıvı osmolalitesi ve vücut sıvılarında çözünen total molekül konsantrasyonuna bağlıdır (12). Fizyolojik koşullar altında ekstrasellüler sıvıların osmotik basıncı dengede tutulmasına rağmen, intrasellüler sıvı hücresel ürünlerin ekzositoz ile atılımı, iyonların konsantrasyon gradyentine bağlı transferiyle ve besin alımı ile ilgili olan geçici ve lokal osmotik mikrogradyentlerinin oluşumu ile düzenlenir (13,14).

Osmotik basınç sıvı alımı ve elektrolitlere ek olarak, terleme, diürez, gastrointestinal kayıplar, geri emilim ve atılım gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Sağlıklı bireylerde plazma osmolalitesi 282–295 mOsmol/kg aralığında dengede tutulurken, diabet ve diabetin komplikasyonlarında plazma osmolalitesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (15,16). Diabette protein ve aminoasit metabolizmasının bozulduğu, plazmada çeşitli aminoasitlerin seviyesinin arttığı ve bundan dolayı plazma osmotik basıncının arttığı gösterilmiştir (11,15,17).

Diabet ve diabetin komplikasyonlarında eser element metabolizmalarının değiştiği bildirilmektedir. Cu (bakır), Zn (çinko), Cr (krom), Mg (magnezyum), Se (selenyum) gibi bazı eser elementlerin glikoz homeostazının sürdürülmesinde önemli olduğu belirtilmektedir. Bu elementlerin glikoz metabolizması ile ilgili metalloenzimlerin bileşeni veya kofaktörü olarak işlev gördüğü, insülin duyarlılığını ve aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (18,19). Esansiyel elementlerin eksikliğinde, diabette etkili olan antioksidan savunma mekanizmasında ve glikoz toleransında bozukluklar tespit edilmiştir (20,21). Çinko, insülinin pankreas beta hücrelerinde depolanması ve bu hücrelerden sekresyonunda önemli rol oynayan esansiyel bir elementtir. Bundan dolayı insülin sekresyonu ve depolanması için gerekli olan çinko insülin ile birlikte salınır. Krom, insülin reseptörünün uyarılmasında veya insülin sekresyonunun arttırılmasında, glikoz regülasyonunda rol oynayan önemli bir eser elementtir (18,19,22). Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarıyla ilgili bir element olan kromun, insülin ve insüline duyarlı hücre membranlarında etkisi olduğu gösterilmiş, eksikliğinde glikoz toleransının bozulduğu, diabet gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (20,23,24). Bakır, birçok enzim ve proteinlerin yapısında bulunur, kan ve kemik yapımı, immün sistem, beyin ve sinir sistemi için önemlidir (16). Diabette bakır metabolizmasının değiştiği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar hiperglisemi sonucu bakırın glikalize olmuş proteinlere bağlandığını, dolayısıyla bu proteinlerin diabetik hastalarda vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynadığını belirtmektedirler (25,26).

Çeşitli kliniksel ve deneysel çalışmalarda diabete bağlı olarak farklı doku, kan ve idrar örneklerinde eser element seviyelerinin değiştiği tespit edilmiştir (27,28). Özellikle diabete bağlı katarakt oluşumunda aköz hümör sıvıda eser element homeostazının bozulmasının önemi vurgulanmaktadır. Bazı klinik çalışmalarda, diabete bağlı katarakt oluşumunda lenslerdeki element konsantrasyonlarının değişimleri

araştırılmasına rağmen, elementlerin aköz hümör sıvıda, lens ve plazmadaki miktarlarının diabet ve diabet olmayan hastalarda karşılaştırmalı olarak değerlendiren çalışmalar oldukça az yapılmıştır. Göz içi dokuların beslenmesinde aköz hümör sıvının osmotik basıncı ve dolayısıyla akıcılığı önemli bir yer tutmaktadır (26,29,30).

Bu nedenle çalışmamızda, alloksan uygulanarak oluşturulan diabetik tavşan modelinde kan, plazma ve intraoküler (aköz hümör) sıvılarında osmotik basınç ile birlikte plazma ve aköz hümör sıvıda Zn, Cu ve Cr eser element konsantrasyonlarının değişimini araştırmayı amaçladık.

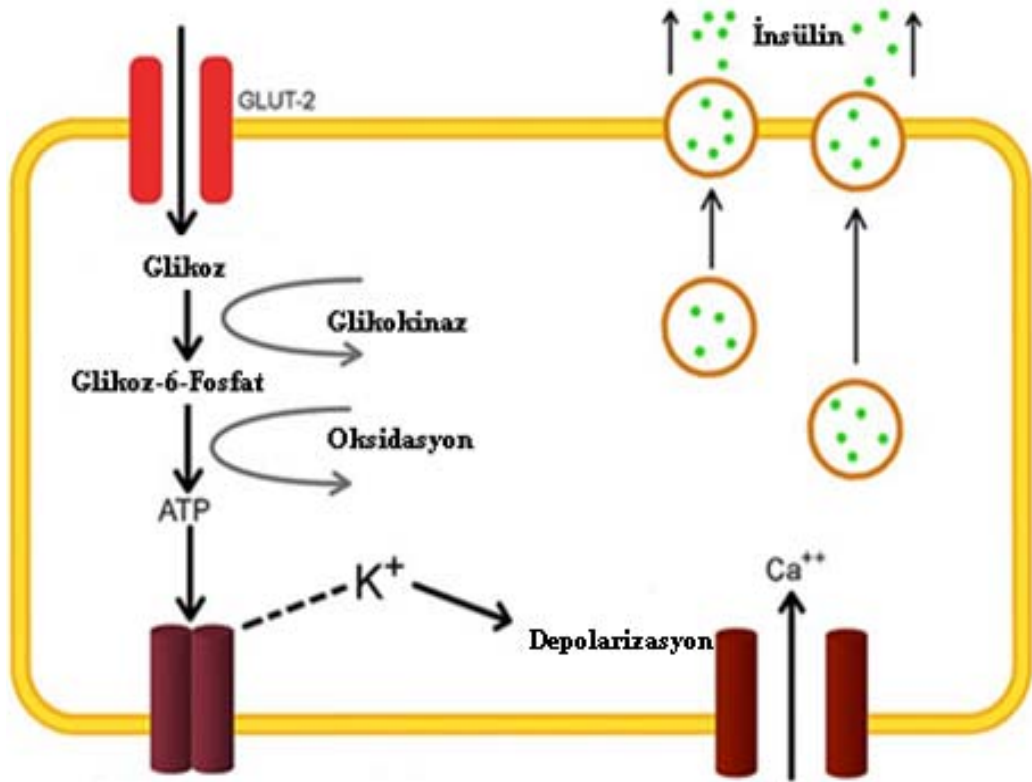
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabet

Diabet, insülin sekresyonu yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmaya sebep olan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1,2,31,32).

İnsülin ve glukagon gibi iki temel hormon ile karbonhidratlar, yağlar ve proteinler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu besinler ile alınan glikozun organizmadaki homeostazı sağlanır (33,34,35). İnsülin, öncelikle plazma glikoz seviyesinin yükselmesine, ayrıca yağ asitleri ve arjin, lizin gibi aminoasitlere yanıt olarak pankreas beta hücreleri tarafından salınır ve bu yanıt nöronal sinyaller, hormonlar ve farmakolojik ajanlar ile düzenlenir (36,37,38). Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin, hepatik glikoz üretimini baskılamak; glikoz alımını, kullanımını ve depolanmasını artırır (39). Bu glikoneojenez ve glikojenoliz yolları ile ilgili enzimlerin fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile gerçekleşir (18,34,35). Normal plazma glikoz konsantrasyonunun çeşitli fizyolojik şartlar aracılığıyla devam ettirilmesi için insülin ve glukagon hormonları arasında hassas bir denge vardır. Glukagon, kan glikoz seviyesinin azalmasına yanıt olarak pankreas alfa hücreleri tarafından salınır; yeni sentezlenmiş ve depo edilen glikozun serbest bırakılmasını sağlar (7).

Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan insülin seviyesi düştüğünde, glikoz beta hücrelerine “glikoz taşıyıcı protein”(GLUT-2) aracılığıyla taşınır (36,40). Pankreas beta hücrelerine gelen glikoz spesifik glikokinaz tarafından fosforilize edilir, okside olmaya başlar; glikoz beta hücrelerine girdikten sonra glikoz-6-fosfata dönüşür ve ATP oluşur. ATP/ADP oranındaki artış sonucunda K^+ iyonları hücre dışına taşınır, ATP bağımlı K^+ kanalları kapanır, pankreas beta hücreleri depolarize olur. Depolarizasyona bağlı olarak, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları açılır ve hücre içine Ca^{+2} girer. Bu olay insülin veziküllerini membrana doğru hareket ettirir ve buradan ekzositoz ile insülin hücre dışına salınmış olur (Şekil 2-1) (15,36,39). Bunun tersi olarak; ATP bağımlı K^+ kanallarının aktive olmasıyla hücre içi serbest Ca^{2+} konsantrasyonunun azalması sonucu hücre membranı hiperpolarize olur ve böylece insülin sekresyonu azalır (31,37,38).



Şekil 2-1: İnsülinin beta hücrelerinde salınım mekanizması (41).

İnsülinin glikoz transportundaki görevi, glikoz taşıyıcılarının yön değiştirmesini ve konsantrasyonlarının artmasını sağlamaktır (39,42,43). İnsülin yokluğunun veya insülin reseptör duyarlılığının azalmasının glikoz metabolizmasına başlıca etkisi, glikozun birçok hücre tarafından alımı ve kullanımının bozulmasıdır. Bu durumda kan glikoz konsantrasyonu artar, glikozun kullanımı giderek azalır ve hücreler enerji kaynağı olarak yağları ve proteinleri kullanmaya başlar; böylece yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkar (39).

Kas, yağ, karaciğer hücrelerindeki glikoz transportu, bu doku hücrelerine spesifik protein yapısındaki glikoz taşıyıcıların rol aldığı kolaylaştırılmış diffüzyonla gerçekleşir. Glikoz kas hücrelerine taşındıktan sonra hekzokinaz ile hızlıca fosforilize olur; glikoz kasta glikojen, yağ dokuda lipid olarak depo edilir (3,37,38).

Glikoz yağ, karaciğer ve kas hücrelerine giremediği ve kullanılamadığında kan glikoz düzeyi yükselir. Kan glikoz konsantrasyonu 180 mg/lit üzerine çıktığında, böbrek tübüllerine gelen glikoz miktarı geri emilebilen miktarı aşar ve glikozun fazlası idrarla atılır. Aşırı idrar atımı dehidrasyona ve bazı elektrolitlerin kaybına sebep olur (15).

Diabet etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı öngörülmektedir (1,2,32,33). Ayrıca yaş, kilo, cinsiyet, sedanter yaşam stili, sosyo-ekonomik durum, fiziksel aktivite, sigara kullanımı ve stres gibi faktörler de etkilidir (2,38,44). Hastaların çoğunda obezite, hipertansiyon, glikoz toleransının bozulması, insülin direnci, dislipidemi (düşük HDL ve yüksek LDL ve trigliserid seviyesi) görülür (33,34,35). Diabetin insidansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir ve yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. Diabet hastalarının %80'ninden fazlasının obez veya obez geçmişi olduğu ve ailesinde diabet geçmişi olan bireylerin riskli grupta yer aldığı bilinmektedir. Gebelikte glikoza olan tolerans bozularak, diabete yatkın kişilerde gebelik döneminde diabet riski ortaya çıkmaktadır (2,35,37).

Diabet bütün dünyada ve bütün yaş gruplarında en sık görülen metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2010 yılı itibarı ile diabetli birey sayısının prevalansının dünya çapında 221 milyon, 2025 yılı itibarıyla 300 milyonun üzerine çıkacağını öngörmektedir (2,37). Diabetin yüksek prevalansı ve potansiyel zararından dolayı hastanın fiziksel ve fizyolojik durumu bozulur. Diabetin insidansı ırk, cinsiyet, coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir (4,44). Yapılan çalışmalarda Türkiye’de diabet insidansı %1,16, prevalansı %3,5-5 aralığı olarak tespit edilmiştir (35,45).

2.1.1. Diabetin Tipleri

1980’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diabeti tip 1 (IDDM-insülin bağımlı diabet), tip 2 (NIDDM-insülin bağımlı olmayan diabet), gestasyonel diabet ve spesifik hastalıklarla ilgili diğer türler olarak sınıflandırmıştır (1,2). Diabetin insülin tedavisinin gerekli olmadığı, insülin enjeksiyonunun glisemik kontrol için gerekli olduğu ve insülin tedavisinin ketoasidozu önlemek ve yaşamı sürdürmek için zorunlu olduğu üç şekli vardır (1,35,46).

Tip 1 Diabet (IDDM-insüline bağımlı diabet): Pankreas beta hücre yıkımı, insülin sekresyonunun yokluğu ya da çok az olması, glukagon gibi uyarılara yanıtın olmayışı ile insülin yetmezliğinin oluşturduğu bir hastalıktır. ‘İnsülin bağımlı diabet’, ‘juvenil diabet’ veya ‘ketona elverişli şekerli diabet’ olarak da isimlendirilir (1,2). Hastada ketoasidoz gelişme riski vardır ve hastanın yaşamını sürdürmesi için insülin enjeksiyonu yapılması gerekir. Genellikle 30 yaş öncesinde görülür; fakat her yaşta görülmesi de mümkündür (2,35).

Tip 2 Diabet (NIDDM): Tip 2 diabet, periferik dokuların insüline yanıtının azalması sonucu (insülin direnci) glikoz metabolizmasındaki bozukluk ile karakterize olup; insülin bağımlı olmayan diabet (NIDDM) olarak sınıflandırılır (2,33,44). Pankreas beta hücrelerinin yıkımı görülmez ve insülin enjeksiyonu yaşamı sürdürmek için nadiren gereklidir. Ketoasidoz şiddetli enfeksiyonda veya diğer stres durumlarında oluşabilir. Tip 2 diabet genellikle 30 yaş üzeri, obez ve ailede tip 2 diabet hikayesi olan bireylerde görülür, fakat obezitenin artmasıyla özellikle küçük toplumlardaki gençlerde de görülmeye başlamıştır (47).

Malnütrisyon Diabet: Beslenmeye bağlı olarak pankreastaki organik bozukluklar sonucu gelişen ve insülin sekresyonundaki bozulmalar ile kendini gösteren, diyetten başka bir tedavi gerektirmeyen diabet türüdür (1,32,47).

Gebelik (Gestasyonel) Diabet: Gebelik sırasında görülen bir tür olup, artmış insülin direnci, insülin yapımının yetersizliği veya her iki durumun oluşturduğu bozukluklar sonucu gestasyonel diabet oluşur (44,46,47).

2.1.2. Diabetin Komplikasyonları

1-Akut Komplikasyonlar

- Hipoglisemi ve hipoglisemi koması
- Hiperglisemik ketoasidoz koması
- Hiperosmolar hiperglisemik koma

Diabette hiperglisemi ve hipoglisemi sonucu çeşitli metabolik komplikasyonlar görülür. Hiperglisemi, asidoz ve plazma keton yoğunluğunun yüksek olması ile karakterizedir. Karaciğerde aşırı yıkım nedeniyle plazma keton cisimleri artar, poliüri, polidipsi görülür (3,47). Hiperglisemik komada kan glikozunun ≥ 600 mg/dl, ketoasidoz ve serum osmotik basıncının ≥ 340 mOsm/L'ye yükseldiği belirtilmektedir (2,47,48). Hipoglisemi ise glikoz seviyesinin < 60 mg/dl olduğu durumdur (34,44).

2-Kronik Komplikasyonlar

- Mikrovasküler komplikasyonlar: Nöropati, nefropati, retinopati.
- Makrovasküler komplikasyonlar: Ateroskleroz, felç, miyokard infarktüsü.

Diabette kronik hiperglisemi sonucunda damarlarda ve sinir hücrelerinde hasar oluşarak, çoğu dokularda fonksiyonel değişimlere sebep olur ve diabetik retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülür (47,48). Ayrıca kardiyovasküler, serebrovasküler, periferik vasküler hastalıklar gibi makrovasküler

komplikeasyonlara da sıklıkla rastlanır (35). Bu komplikeasyonlar diabetik hastalarda morbidite ve mortalite artışının temel sebeplerini oluşturunun yanı sıra, yaşam kalitesini olumsuz etkiler (4,36,46).

Diabet sistemik bir hastalıktır; vasküler ve nöropatik komplikeasyonların gelişimi ile vücudun her yerindeki nöronlara ve hücrelere olumsuz etkileri vardır (8,9,36).

Retinopati: Diabet hastalarında yaşam kalitesini etkileyen ve en sık görülen komplikeasyonlardan biri diabetik retinopatidir; 20-74 yaş arası diabetik yetişkinlerde görme kayıplarına sebep olabilir (46,49). Retinopatide genellikle bazal membran kalınlaşır ve damarlaşma gelişir. Bu durum doğrudan damarlarda ekstrasellüler ortamdaki proteinlerin depolanması ve dışa çıkışı ile ilgilidir (12,34,50).

Nefropati: Diabette ikincil olarak gelişen komplikeasyondur. Nefropati, erken hemodinamik değişimler, glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler hipertropi ve glomerüler bazal membran kalınlaşması ile ilgilidir. Nefropati, tip 1 diabette hastalığın başlamasından 15-20 yıl sonra %50 oranında görülürken, tip 2 diabette ise görülme oranı daha düşüktür. Diabetik nefropatinin gelişimi için hiperglisemi, hipertansiyon ve genetik yatkınlık önemli risk faktörleridir (43,45,46).

Nöropati: Diabetik nöropati distal, simetrik duyu kaybı veya sensorimotor fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (32,46). Nöropatide sinir liflerinin kaybı, segmental demiyelinizasyon, aksonal kalınlaşma ve endonöronal kapiller daralma gibi çeşitli patolojik değişimler görülür (3,4,45).

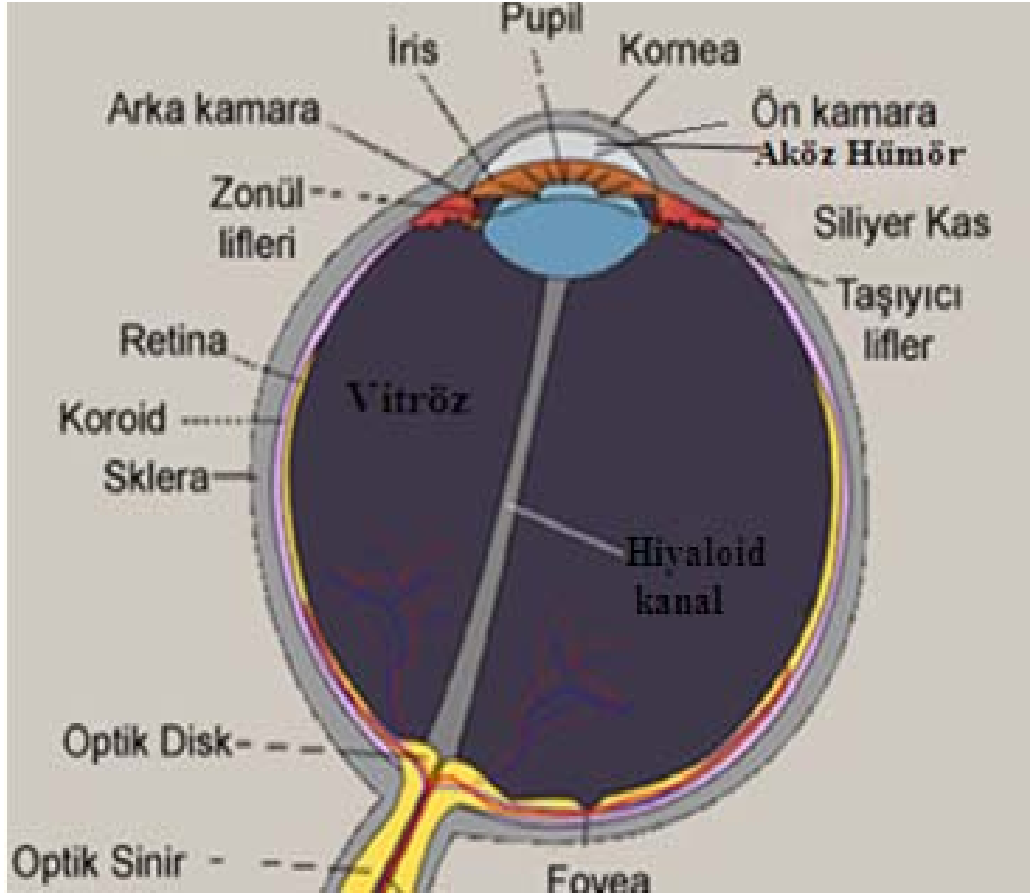
2.2. Diabetin Göz ve Görme Üzerine Etkileri

2.2.1. İntraoküler Sıvılar

Göz küresinin normal şeklini koruması için yeterli basıncı sağlamak üzere, göz aköz hümör ve vitröz hümör sıvılarının oluşturduğu intraoküler sıvı ile doludur. Aköz hümör sıvı göz merceğinin önünde yer alırken, vitröz hümör merceğin arka yüzü ile retina arasında bulunur. Aköz hümör akıcı bir sıvı olmasına rağmen, vitröz cisim olarak da adlandırılan vitröz hümör fibriller ağın bir arada tuttuğu jelatinimsi bir sıvıdır (15,51).

2.2.1.1. Aköz Hümör

Aköz hümör sıvının saydam yapısı ile görmeye katkı sağlamanın yanı sıra, en önemli işlevi lens ve korneanın beslenmesini sağlamak, ortamdan metabolitleri, toksik materyalleri uzaklaştırmak ve oluşturduğu basınç ile gözün doku bütünlüğünü devam ettirmektir (Şekil 2-2) (7,36,51).



Şekil 2-2: Gözün anatomisi (6).

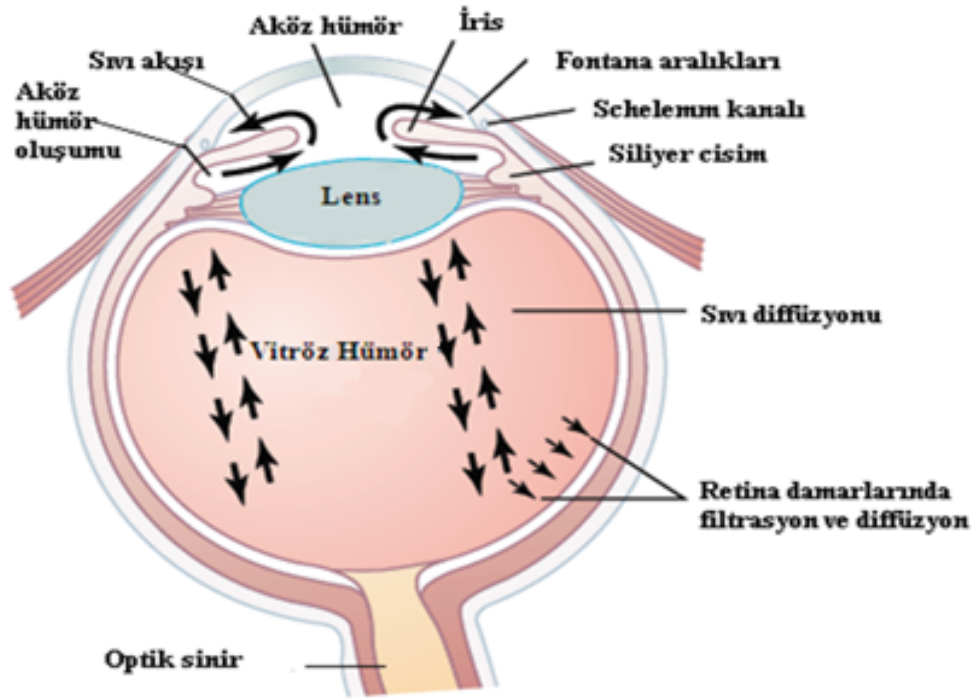
Arka kamaraya sekrete edilen aköz hümör siliyer cisimdeki stroma ultrafiltratından farklı içerikte olduğu için stroma ve arka kamara arasında selektif geçirgen bir membran olmalıdır. Makromoleküllerin arka kamaraya geçişini önleyen bu bariyer siliyer içinde yer alır. Siliyer pigmentli ve pigmentsiz epitel olmak üzere iki kısımdan oluşur (7). Siliyerin pigmentli epitel tabakası stroma ile pigmentsiz epitel tabakası ise arka kamara ile birleşir. Pigmentsiz epitelde hücreleri birbirine bağlayan sıkı bağlantılar kan-aköz bariyerinin bir kısmını oluşturur ve bu bariyer su ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken, protein gibi büyük moleküllerin aköz hümör sıvıya girişini engeller (36,40). Böylece pigmentsiz epitelde aköz hümör sıvının üretiminde önemli olan osmotik ve elektriksel gradyent oluşumunu sağlarlar. Herhangi bir nedenle kan-aköz bariyeri zarar görürse aköz hümör sıvıda protein konsantrasyonu artar (7,51).

Aköz hümör sıvı, gözün normal fonksiyonunu sağlaması için uygun göziçi basıncı oluşturur (36,40,51).

Kornea, lens ve trabeküler ağ gibi damarsız ön segment dokularının metabolik fonksiyonunu koruyan aköz hümör sıvı; bu amaçla glikoz, O_2 , aminoasit gibi maddelerin bu yapılara girmesini; laktik asit, piruvik asit ve CO_2 gibi atıkların uzaklaştırılmasını sağlar. Ayrıca, aköz hümör ve lens arasında Na^+ (sodyum)/ K^+ (potasyum) değişimi olur. K^+ lensten aköz hümör sıvıya, Na^+ aköz hümör sıvıdan lense geçer (6,7).

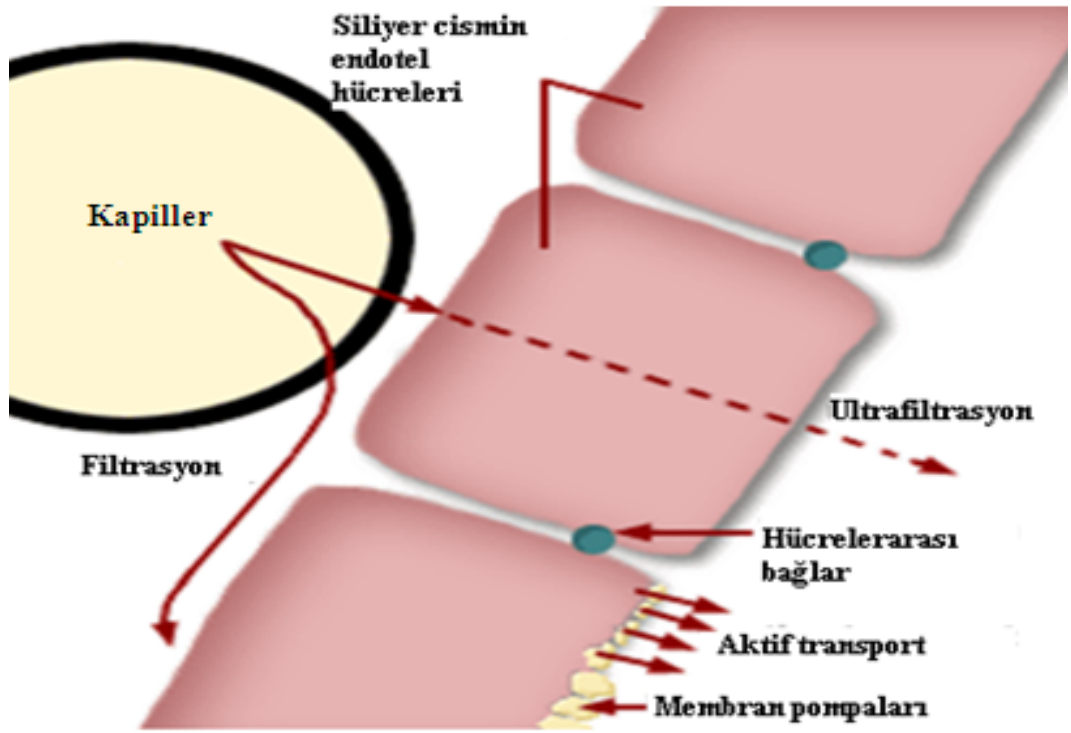
Aköz hümör sıvı yüksek konsantrasyonda askorbat içerir; bundan dolayı antioksidan görevi yaparak, süperoksit radikallerinin temizlenmesini sağlar, ayrıca ultraviyole ışını absorbe eder (6,40). İnflamasyon ve infeksiyon durumlarında hücrel ve hümoral cevabı kolaylaştırır (36).

Aktif sekresyon sebebiyle aköz hümör yüksek konsantrasyonda aminoasit içerir (36,52). Aköz hümörün içeriği sadece üretimine değil, daha sonra intraoküler yollarda oluşan metabolik değişimlere ve dışa akım hızına bağlıdır. Yani aköz hümör plazmanın basit bir ultrafiltrasyonu değildir. Aköz hümör içeriği, vitrözün hiyaloidi, iris kan damarları, lens ve kornea endotelinden geçerken aktif transport ve dilüsyona uğramasından dolayı değişebilir (5,6,7).



Şekil 2-3: Gözde sıvı akışı (27).

Göz içi basıncı, göze giren aköz hümör ile gözden çıkan aköz hümör oranının bir fonksiyonudur; göze giren ve gözden çıkan sıvı sağlıklı bireylerde dengededir ve bu şekilde göz içi basıncı sabit tutulur (52). Göz içine sıvı girişi aköz hümör üretimine bağlıyken, göz içinden sıvı çıkışı aköz hümör akımına karşı direnç ve episkleral venöz basınca bağlıdır. Bu nedenle göz içi basıncının kontrolü aköz hümör üretimi ve aköz hümör çıkışı ile sağlanır (Şekil 2-3) (6,27,28).



Şekil 2-4: Aköz hümörün siliyerde üretim yolları (53).

Aköz hümörün arka kamaraya geçişinde üç mekanizma söz konusudur (Şekil 2-4) (15,40) :

1-Diffüzyon: Konsantrasyon gradyentine bağlı olarak, membranlardan madde geçişi olup aköz hümör ile iris, lens, vitröz ve siliyer cisim arasında oksijen, glikoz, karbondioksit, aminoasit, piruvat ve potasyum değişimi sağlanır. Bu olay aköz hümör içeriğini etkiler, fakat yapımına doğrudan etkisi bulunmaz (6,7,40).

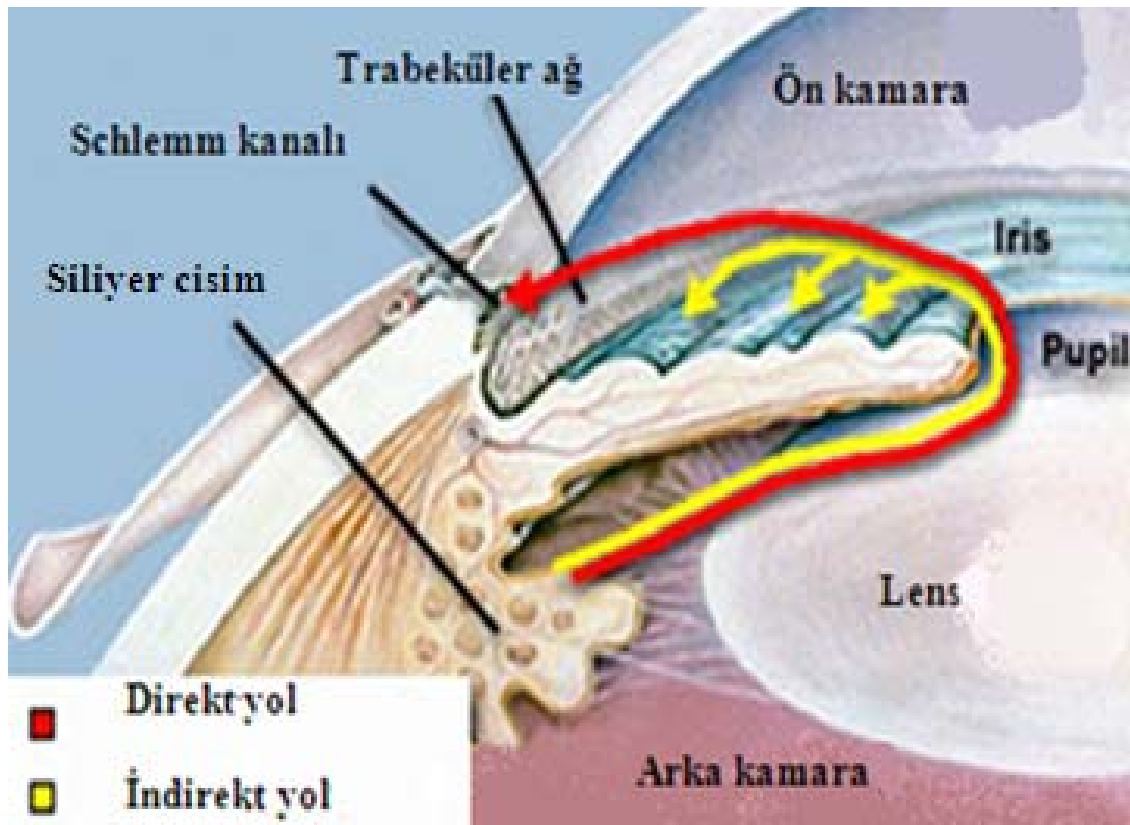
2-Ultrafiltrasyon: Su ve suda eriyen maddelerin arka kamara ile siliyer kan damarları arasındaki hidrostatik basınç farkı veya osmotik gradyente cevap olarak siliyer epitelden geçmesidir (7,40).

3-Aktif Sekresyon: Suda çözünmeyen büyük moleküller veya çözünmüş iyonlar hücre membranından aktif olarak taşınır. Başta Na^+ iyonlarının arka kamaraya sekresyonunu sağlayan Na^+/K^+ ATPaz pompası olmak üzere bir dizi enzimatik sisteme bağlıdır. Bu transport mekanizmalarının kullanımıyla aköz hümör üretimi üç aşamada gerçekleşir (7,40).

i-Plazma içeriğinin biriktirilmesi: Çoğu plazma maddesi, kapillerden, stromadan ve pigmentli epitel hücreleri arasından kolayca geçer ve pigmentsiz epitelin sıkı bağlantıları arasında toplanır (6,36).

ii-Kan-aköz bariyerinden transport: Maddeler kan-aköz bariyerinden arka kamaraya aktif olarak taşınır. Normal gözün kan-aköz bariyeri, sirkülasyondaki plazma proteinlerine geçirgen değildir. Bu yüzden kan-aköz arasında sıvı değişiminin davranışını etkileyen osmotik gradyent vardır. Aynı şekilde kan-aköz bariyeri arasında da hidrostatik basınç farkı vardır. Bu hidrostatik basınç gradyenti aköz hümör oluşumuna etki eder (7). Aköz hümör osmotik gradyente de bağlı olarak pigmentsiz epitel hücrelerinden sekrete edilir (36,53).

iii-Osmotik akım: Aktif transportla oluşturulan osmotik gradyent plazma içeriğinin ultrafiltrasyon veya diffüzyonla hareketini sağlar. Na^+ iyonalarının arka kamaraya geçişine bağlı olarak su da taşınır (6,53).



Şekil 2-5: Aköz hümörün akış yolu (53).

Arka kamaradan ön kamaraya aköz hümörün akışı iki farklı yol ile gerçekleşir (Şekil 2-5).

Direkt akım yolu: Aköz hümör dışa akımının %83-96'sından sorumludur. Aköz hümör trabekulum yolu ile schlemm kanalına ve toplayıcı kanallara geçer oradan da, intraskleral ve episkleral venlere direne olur. Burada basınçtaki artış dışa akımı da arttıracaktır. Bu nedenle bu akım yoluna 'basınç bağımlı yol' da denilmektedir (15,40).

İndirekt akım yolu: Aköz hümör, siliyer kasın interstisyel aralıklarından koroid ve suprakoroid aralığa oradan da skleraya geçer veya skleranın vasküler kanallarıyla orbitanın bağ dokusuna akar, buradan venlerle dolaşıma girer. Bu yol aköz akımının %5-15'ini karşılar ve göz içi basıncından bağımsızdır (15,40).

Göz içi basıncı aköz hümörün dışa akım kolaylığı ile ters orantılıdır; dışa akım kolaylığı arttıkça göz içi basıncı azalır. Daha düşük dışa akım, daha yüksek göz içi basıncına neden olur (40,51). Diabete bağlı olarak göz içi basıncının artmasının aköz hümör yapımını ve akışını azalttığı ve gözde diabetle ilgili komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (29,52,54,55).

Diabete bağlı olarak, insülin ve glikoz konsantrasyonundaki değişim ile aköz hümör akışının azaldığı belirtilmektedir. Diabetin retinanın hem nöronal hem de vasküler bileşenlerine etki ettiği bilinmektedir (8,52).

Diabette retinal mikrovasküler fonksiyon bozukluğu, hemoraji, mikroanevrizma, lipid eksudasyonu, makular ödem, kapiler oklüzyon ve yeni damar oluşumu görüldüğü belirtilmektedir. Diabete bağlı retinopati, katarakt ve glokomun körlüğe neden olduğu bilinmektedir (56,57).

2.2.2. Diabetik Retinopati

Diabetik retinopati, retinadaki kılcal damarların değişimi ile karakterizedir. Diabetik retinopatide en yaygın komplikasyonlar oküler ve peroküler değişimlerdir (9). Vasküler bazal membran kalınlığı, perisit ölümü, mikroanevrizma, vasküler oklüzyon, retinal hemoraji, retinal yırtılma ve görme kaybına neden olan patolojik damarlaşma gibi çeşitli komplikasyonlar görülür (3,8,9,50). Hipergliseminin çeşitliliği ve süresi direkt patolojik değişimlerle bağlantılıdır ve retinal anjiyogenez ve vasküler geçirgenlik gibi vasküler fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir (57).

Diabetik retinopatiyi etkileyen çeşitli faktörler ileri yaş, hiperglisemi seviyesi, kan basıncı seviyesi, ergenlik, hamilelik, hiperlipidemi, kan viskozitesinin artması, renal

yetmezlik ve anemidir (58,59). Sistemik, metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların da diabetik retinopati ve makular ödem gelişiminde önem taşıdığı bilinmektedir (3,56). Diabetik retinopati proliferatif ve proliferatif olmayan retinopati olarak sınıflandırılmaktadır (8).

Proliferatif retinopati, diabetik retinopatinin ilerlemiş evresidir. Proliferatif retinopati vitröz ve aköz hüümörde vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) konsantrasyonunun artması ile ilgilidir. Ayrıca, vasküler endotel büyüme faktörü seviyesi, irisde yeni damar oluşumu ile de bağlantılıdır (51,54,57).

Retinadaki iskemik değişimler ve anjiyogenik, antianjiyogenik faktörler arasındaki dengesizlik sebebiyle optik disk veya retinanın diğer bölümlerinde yeni damar oluşumu görülür (Şekil 2-6) (8,50,60).



Şekil 2-6: Diabetik retinopatide yeni damar oluşumu (8).

Proliferatif retinopatinin erken evrelerinde damarlaşma ve pre-retinal hemoraji başlar ve sonrasında retinal yırtılma ve glokoma sebep olabilir. Diabetik ödem ve proliferatif diabetik retinopatide vasküler geçirgenlik artar (8,50).

Proliferatif olmayan retinopati, mikroanevrizma, eksudasyon, hemoraji ve mikroinfarktüs oluşumları ile karakterizedir. Proliferatif olmayan retinopati kuru göz sendromu, katarkt, makular ödem, neovasküler glokom ve makular dejenerasyon gibi çeşitli göz hastalıklarına sebep olur (8,9).

Diabetik retinopatide glikoz homeostazının değişmesi sonucu kan-retina bariyerinin bozulmasından dolayı mikroanevrizmaların oluşması ve retina kapillerinden sıvı sızması makulada ödeme neden olmaktadır (9,56). Kan damarlarından sıvı akışı ve molekül geçişi, sıvıyı dışa taşıyan kapillerin kan basıncı ve intraoküler basınç olarak belirlenen **hidrostatik basınca** ve sıvının damarlardan geçişini sağlayan kapillerdeki protein içeriği ile ilgili olan **osmotik basınca** bağlıdır. Sıvıyı kapillere iten net kuvvet hidrostatik ve osmotik basınç arasındaki farktır (8,56). Hidrosatik basınç artışına bağlı olarak damarlarda oluşan vazodilatasyon ile endotel bariyerlerinde hasarlar oluşması retinal intertisyuma sıvının ve makromoleküllerin sızmasını arttırır. Birincil olarak plazma albümin konsantrasyonu ile saptanan plazma osmotik basıncı da ödem oluşumunda önemli bir faktördür. Makular ödem oluşumunu gösteren bu faktörler, diabetik retinopatinin klasik özelliklerindendir (51,56).

Kan basıncı ve intraoküler basınçtaki değişimler optik sinir hasarını etkileyebilir. Göz içinde kanama veya intraoküler enfeksiyon gibi, aköz hümör içinde partikül birikimi olduğunda bu maddeler büyük olasılıkla ön kamaradan schlemn kanalına ilerlerken trabeküler alanlarda birikir ve ön kamaradan sıvının uygun şekilde geri emilimini engelleyerek intraoküler basınç yükselmesiyle glokom oluşumuna sebep olabilir (15,30,48,60).

2.3. Osmotik Basınç ve Osmoregülasyon

2.3.1. Vücut Sıvıları ve Hücre Membranından Su Transportu

2.3.1.1. Vücut sıvılarının dağılımı ve bileşenleri

Total vücut sıvısı yetişkinlerde vücut ağırlığının %55-60'ını oluşturur. Bu oran yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve yağ miktarına göre değişir. Vücut sıvısının yaklaşık %50'si kaslarda, %20'si deride, %10'u kanda, % 20'si ise diğer organlardadır. Vücut sıvısı içerisinde karbonhidratlar, proteinler, lipidler, üre, ürik asit, kreatinler gibi organik maddeler ile anyonlar, katyonlar gibi inorganik maddeler çözünmüş, ayrılmış ya da kolloidal halde bulunurlar (10,11). Vücut sıvısı ve içerisinde bulunan maddeler Claude Bernard'ın tanımladığı iç ortamı 'Milieu interieur' oluştururlar ve ortamın sabitliği

canlılığın sürdürülmesi için gereklidir. Organizma dengeyi, vücuttaki fiziko-kimyasal ve fizyolojik düzenleme mekanizmaları ile sağlar ve bu dengenin bozulması çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır (13,61,62).

Total vücut sıvısı, ekstrasellüler sıvı ve intrasellüler sıvı olmak üzere iki temel kompartmana ayrılır. Ekstrasellüler sıvı, intravasküler (plazma) ve ekstrasellüler sıvılardan oluşur. Ekstrasellüler sıvı, doku ve hücreleri çevreleyen intertisyel boşluklardaki intertisyel sıvı, kemik ve destek hücrelerindeki kolojen bağ dokusu sıvıları ve serebrospinal, intraoküler, plöral, sindirim kanalı, sinoviyal sıvı ve ter gibi epitel sekresyondan oluşan transellüler sıvıları içerir (15). Hücreler ve intertisyel sıvı hücre membranıyla, intertisyel sıvı ve kan kapiller membran ile ayrılır. Bu kompartmanlardaki madde alış-verişi normal hücresel fonksiyonlar için esansiyeldir. Oksijen ve glikoz gibi besinler intertisyel sıvıdan geçerek, hücrelere destek sağlarlar. Karbondioksit ve üre gibi hücre metabolizmasının atık ürünleri intertisyel sıvıdan çıkar, kana verilir ve sonra akciğer veya böbrekler yardımı ile atılır (10,11).

Ekstrasellüler sıvının temel elektrolitleri sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-)'dur. Bunlara ek olarak, bikarbonat (HCO_3^-), (H_2PO_4^-) anyonları ve plazma proteinleri ile kalsiyum (Ca^{+2}), magnezyum (Mg^{+2}) katyonları da bulunur (10,12). Plazmanın iyonik bileşenleri mg/dl, mmol/l, mEq/l veya mOsm/l olarak ölçülür. Örneğin; plazmada 142 mEq/l Na^+ ve 104 mEq/l Cl^- iyonu bulunur (10,11).

İntertisyel sıvının iyon konsantrasyonu plazmadan farklıdır. Bu iki sıvı arasındaki temel fark, kapiller duvarın plazmadaki proteinlerin çoğunun geçişine izin vermemesinden dolayı plazma protein konsantrasyonunun intertisyel bölümden daha fazla olmasıdır (11). Ayrıca plazma Na^+ konsantrasyonu intertisyel Na^+ konsantrasyonundan daha fazla iken, K^+ konsantrasyonu daha azdır. Bu farklılık Gibbs-Donnan dengesi ile açıklanır: Seçici geçirgen hücre membranı bazı iyonların geçişine izin verirken, bazı iyonları geçirmez. Denge durumunda iyonlar yeni bir konsantrasyon dağılımına uğrarlar. Sonuçta, membranın iki tarafı arasında bir potansiyel fark oluşur ve membranın bir tarafında membranı geçemeyen iyon ya da moleküllerin varlığında kurulan bu dengeye Gibbs-Donnan dengesi adı verilir (10,62).

Transellüler sıvılar epitel hücrelerden sekrete edilirler ve iyon içeriği plazma ve intertisyel sıvıdan farklıdır. İntrasellüler sıvının temel elektrolitleri, ekstrasellüler sıvının aksine potasyum (K^+), magnezyum (Mg^{+2}), fosfat (PO_4)⁻³ ile proteinler içeriği oluşturmaktadır (Şekil 2-7). Hücrenin yüksek K^+ konsantrasyonu ve düşük Na^+

konsantrasyonu hücre membranının Na^+ iyonunu hücre dışına, K^+ iyonunu hücre içine transport eden aktif Na^+/K^+ pompası ile sürdürülür. İntrasellüler elektrolit konsantrasyonunun sürdürülmesinde ekstrasellüler kompartmanda olduğu gibi Gibbs-Donnan dengesi de etkilidir (11,12).

İyon	Plazma meq/l	Plazma Sıvısı meq/l	İntertisyel Sıvı meq/l	Kas, İskelet Hücresi meq/l
Kasyonlar				
Na^+	142.0	152.7	145.1	12.0
K^+	4.3	4.6	4.4	150.0
Ca^{2+}	2.5	2.7	2.4	4.0
Mg^{2+}	1.1	1.2	1.1	34.0
Toplam	149.9	161.2	153.0	200.0
Anyonlar				
Cl^-	104.0	111.9	117.4	4.0
HCO_3^-	24.0	25.8	27.1	12.0
$\text{HPO}_4^{2-}, \text{H}_2\text{PO}_4^-$	2.0	2.2	2.3	40.0
Proteinler	14.0	15.0	0.0	54.0
Diğerleri	5.9	6.3	6.2	90.0
Toplam	149.9	161.2	153.0	200.0

Şekil 2-7: Vücut sıvı kompartmanlarının iyon bileşenleri (11).

Su ve partiküllerin farklı sıvı kompartmanları arasında transportu aktif ve pasif mekanizmalarla gerçekleşir. Eğer transport metabolik enerji gerektirmeden kendiliğinden gerçekleşiyorsa pasif transport, bunun tersi olarak enerjiye bağımlı gerçekleşiyorsa aktif transporttur. Canlılarda, sıvı içinde madde transportu hem aktif hem de pasif transport mekanizmaları ile gerçekleşir (11,15).

Vücut sıvısı içinde çözünen maddelerin taşınmasına birincil bariyer hücre membranıdır. Oksijen, karbondioksit ve üre gibi lipidden geçebilen maddeler membrandan direkt geçebilirken, iyonlar ve glikoz suda çözünebilir ve membrandan porlar aracılığıyla geçebilirler (10,11).

Diffüzyon, yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye molekül ya da iyonların geçişidir. Net hareket düşük konsantrasyon yönündedir ve her

iki bölgedeki molekül konsantrasyonu eşit oluncaya kadar devam eder (10,12). Konsantrasyon gradyentine ek olarak, iyonların pasif taşınmasını membrandaki elektriksel potansiyel de etkiler. Pozitif yüklü partiküller membranın negatif tarafına geçerken, negatif yüklü partiküller membranın pozitif yüklü tarafına geçerler. Çözünmüş maddelerin konsantrasyon veya elektriksel gradyentine karşı taşınması aktif transport ile gerçekleşir ve enerji gerektirir. Aktif transport, intrasellüler sıvının iyon bileşenleri ve hacminin sürdürülmesinde ve hücreye besinlerin girmesinde önemli rol oynar (10,11,15).

2.3.1.2. Hücreler ve ekstrasellüler sıvı arasında su transportu

Osmotik basınç, vücutta sıvı dağılımının belirlenmesinde birincil belirteçtir. Hücreler ve ekstrasellüler sıvı arasındaki total vücut sıvısının dağılımı her bir kompartmandaki osmotik olarak aktif partiküllerin sayısı ile saptanabilir (10,11,62). Na^+ suyu tutma eğiliminde olduğu için ekstrasellüler sıvı osmolalitesinde en etkili iyondur. K^+ suyun intrasellüler ortamda tutulmasındaki etkisinden dolayı intrasellüler sıvı osmolalitesinde önemlidir. Hücre membranı Na^+ ve K^+ iyonlarına geçirgen olmasına rağmen, bu iyonlar hücre membranındaki $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası ile kendi kompartmanlarında sınırlandırıldıkları için osmotik basınç üzerine önemli etkileri vardır (11).

Normal dolaşımda, vücuttaki su ve elektrolitler üriner atılımdaki ve diyet alımındaki değişimler sınırlandırılarak belli limitlerde tutulurlar. Eğer sıvı kompartmanlarındaki osmolalite değişirse, osmotik dengeyi yeniden kurmak için hücre membranından su taşınır (10,11,61).

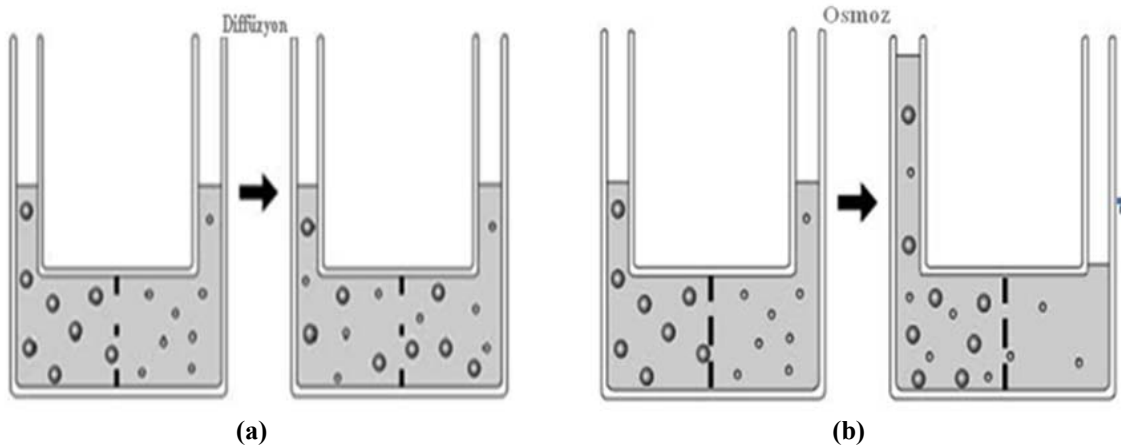
2.3.1.3. Plazma ve intertisyal sıvı arasında su transportu

Hücrelere besin desteği ve hücrelerden atık ürünlerin uzaklaştırılması, plazma ve intertisyal sıvı arasında çözünmüş maddeler ve gazların (oksijen, karbondioksit) kapillerden diffüzyonu ile gerçekleşir. Kapiller, Na^+ ve glikoza geçirgen olduğu için intertisyal sıvının osmotik basıncında etkilidir. Plazma proteinleri ise sınırlı derecede kapiller membrandan taşınır; osmotik basınçta etki eder ve sıvıyı intertisyal sıvıdan vasküler boşluğa itme eğilimindedirler (61,62). Bu şekilde plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınca plazma onkotik basıncı denir. Onkotik basınç hidrostatik basınç ile dengelenir ve damarlardan intertisyal sıvıya su itilir. Onkotik basınç ve hidrostatik basınç plazma ve intertisyal sıvı arasında su transportunun düzenlenmesine katkı sağlar (10,11,12).

Vücut sıvılarının membrandan geçişini sağlayan başlıca dört güç vardır: Kapiller basınç (P_k), pozitif olduğunda sıvıyı dışa, negatif olduğunda kapillerin içine doğru zorlar iken, interstisyel sıvı basıncı (P_{is}), pozitif olduğunda sıvıyı kapillere doğru, negatif olduğunda kapillerden dışa doğru harekete zorlar (15,62). Plazma kolloid basıncı (O_p), sıvının osmozla kapiller membrandan içeriye doğru osmotik geçişine neden olur ve interstisyel sıvı kolloid basıncı (O_{is}) kapiller membrandan dışa doğru sıvının osmotik geçişini sağlar (12,15,61).

2.3.2. Osmoz ve Osmotik Basınç

Su, hücre membranından enerji harcanmadan her iki yönde düzenli olarak taşınır. Burada suyun net hareketi sıfırdır ve bundan dolayı hücre hacmi sabit kalır (64). Farklı sıvı kompartmanları arasında suyun hareketini etkileyen iki kuvvet osmotik basınç ve hidrostatik basınçtır (10,11). Bir maddenin iki farklı konsantrasyonu yarı geçirgen bir membran ile ayrıldığında, su konsantrasyonu membranın her iki yanında eşitleninceye kadar, suyun yüksek konsantrasyonda olduğu bölgeden daha düşük konsantrasyonda olduğu bölgeye diffüzyonu osmoz mekanizması ile açıklanır (Şekil 2-8) (63,64,65). Bu süreçte çözünen maddelerin yüksek konsantrasyonda olduğu tarafa hidrostatik basınç uygulayarak suyun osmotik geçişi önlenabilir, sıvı geçişini engelleyen bu kuvvete osmotik basınç adı verilir (61,66,67).



Şekil 2-8: Membrandan suyun ve moleküllerin geçişi (63).

a) Çözünen maddeye geçirgen membrandan çözünen maddenin ve suyun geçişi.

b) Partiküllerin büyüklüğüne ve elektriksel özelliğine göre geçişi.

Membran kanalları büyük moleküllere geçirgen değildir, fakat küçük moleküllerin ve suyun geçişine izin verir (61,63).

Vücut sıvılarında elektrolit ve elektrolit olmayan maddelerin hareketi osmoz mekanizması ile açıklanır (68). Vücutta en yüksek hidrostatik basınç vasküler sistemde oluşur. Kalbin kasılması ile sağlanan bu basınç, kapillerde plazmanın intertisyel boşluğa geçmesini sağlar. Fakat plazma hacmi plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basıncın düzenleyici zıt etkisi ile korunur (10,11).

Osmotik etkilere bağlı olarak, sıvıda çözünen madde konsantrasyonu için pratik birimler tanımlanmıştır. Bir çözeltide çözünen bir maddenin 1 mol miktarına 1 osmol denir (15,67). Genelde vücut sıvılarında osmotik aktiviteyi ifade etmek için osmol büyük bir terim olduğundan osmol'un binde biri (1 osmol=1000 mOsm) olan miliosmol (mOsm) birimi kullanılır (67). Çözeltilerin osmotik basıncı, osmolalite ve osmolarite olarak iki farklı şekilde ölçülebilir. Osmolalite ölçümü daha kesin bir göstergedir; çünkü çözeltilerin konsantrasyonları ağırlık değerleri ile gösterildiği zaman ısıdan bağımsızdır. Diğer taraftan çözeltinin ısı değişikliklerine bağlı olarak hacmin sıcaklıkla değişeceği belirtilmektedir (61,67).

Osmolalite, 1 kg su içindeki osmol sayısını ifade eder. Toplam hacim elektrolit hacmi ile birlikte bir litre sudur. Bu nedenle osmolalite bir kg suya düşen miliosmol olarak ölçülür (mOsm/kg). Osmolarite ise, bir litre çözeltideki osmol sayısını belirtir ve suyun hacmi bir litreden az olur (mOsm/l). Vücut sıvılarındaki elektrolit konsantrasyonu çok küçük olduğu için iki terim eş anlamlı olarak kullanılabilir (15,48). Vücut sıvılarının osmotik basıncı plazmada, intertisyel ve intrasellüler sıvıda farklıdır. Bu sıvıları ayıran kapiller, hücre membranı ve diğer yapılar (böbrek tübüllerin membranı gibi) seçici geçirgen özelliğe sahip olduklarından bu vücut kompartmanları arasındaki sıvı alış-verişinden büyük oranda osmotik basınç farklılıkları sorumludur (13).

Osmotik basınç ne kadar fazla ise, çözeltinin su yoğunluğu o kadar az; madde yoğunluğu o kadar fazladır. Bir çözeltideki parçacıklar tarafından oluşturulan osmotik basınç birim hacim sıvıdaki molekül veya iyonların kütsel büyüklüğü ile değil, membran geçirgenliği ile sıvının birim hacimdeki çözünen madde konsantrasyonuna bağlıdır (15,61,66). Bu nedenle çözeltideki her bir çözünen madde kütsel büyüklüğüne bakılmaksızın aynı miktarda osmotik basınç meydana getirir. Sıvı akışından sorumlu osmotik basınç, seçici geçirgen hücre membranı ile kontrol edilir (61,67).

Vücut sıvılarının osmotik aktivitesinde kristalloid bileşenler oldukça önemli yer tutar; Na^+ ve Cl^- ekstrasellüler sıvının osmotik aktivitesinin yaklaşık % 85'ini oluşturur.

Plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç ~28 mmHg gibi küçük bir değerdir, fakat kapiller membrandan sıvı geçişinin saptanmasında önemlidir (13,67). Eritrosit hücreleri, kendisine eşit osmolalitede (280 mOsm/kg) çözelti içine konulursa su geçişi sıfırdır, hücrede şişme veya büzülme görülmez; böyle sıvılara izotonik sıvılar denir. Hipotonik sıvı, hücrenin şişmesine sebep olurken; hipertonic sıvı ise hücrenin büzülmesine yol açar (61,63,67). Daha önceden de ifade edildiği gibi hücre hacminin kontrolünde $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası etkin rol oynar. Hücre içerisinde çok sayıda bulunan proteinler ve diğer organik bileşikler hücreden dışarı çıkamaz. Bunların büyük çoğunluğu negatif yüklü oldukları için pozitif yüklü iyonları çekerler. Bütün bu maddeler suyun osmozla hücre içine girmesi yönünde etki ederler, eğer bu kontrol edilemezse hücre patlayıncaya kadar şişer. Bunu önleyen normal mekanizma $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasıdır. Eritrosit membranlarında yapılan çalışmalara göre, bu pompa iki K^+ iyonunu hücre içine, üç Na^+ iyonunu hücre dışına doğru pompalar (13,69). Aynı zamanda membran Na^+ iyonlarına K^+ iyonlarına göre çok daha az geçirgen olduğu için dışarı taşınan Na^+ iyonlarının orada kalma eğilimleri büyüktür. Böylece hücreden sürekli olarak iyonların net kaybı suyu hücreden dışarıya çekecek zıt yönde bir osmotik eğilim oluşturur. Bunun dışında hücre şişmeye başladığında $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası aktifleşir, daha fazla iyon ve beraberinde su da hücre dışına taşınır. Böylece $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası normal hücre hacminin korunmasını sürekli denetler (15,67).

2.3.3. Osmotik Basınç Ölçümü

Osmotik basınç suyun veya suda çözünmüş maddelerin membrandan geçişini içeren fizyolojik süreci etkiler. Hipoosmotik veya hiperosmotik ortamda eritrositlerin hacmi, renal medullada ürün konsantrasyonunun değişimi, dehidrasyon sırasında transvasküler değişim tipik örneklerdir (12,14).

Bir madde suda çözünürse, suyun donma noktası ve buhar basıncı düşerken, kaynama noktası ve osmotik basıncı artar. Çözeltinin bu özellikleri kolligatif özellikler olarak bilinir ve çözeltideki total partikül sayısı ile belirlenen osmotik basınç ile ilgilidir (14,65,70). Osmometre ile osmotik basınç ölçümü, kolligatif özelliklerden herhangi birinin kullanılması ile gerçekleşir (Şekil 2 9). Fizyolojik sıvılarda en yaygın kullanılan yöntem donma noktası düşüşüne bağlı olarak osmotik basıncın ölçümüdür (65,67). Çözeltideki çözünen madde ve donma noktası arasında lineer bir ilişki vardır. Elektrolit olmadığı zaman su 0°C 'de donarken, herhangi bir maddenin bir osmol'ü 1 kg suya ilave

edildiğinde, suyun donma noktası $1,86^{\circ}\text{C}$ düşecektir. Örneğin plazmanın donma noktası $-0,521^{\circ}\text{C}$ civarındadır. Bu donma noktası değişimi $0,280$ osmol/kg ($0,521/1,86$) veya 280 mOsm/kg osmolaliteyi gösterir (12,30,67).

Donma noktasındaki değişikliğe göre, osmotik basınç ölçümüne kriyoskopi yöntemi denir. Ölçüm tekniği osmotik basınçtan bağımsız termodinamik ilişkiye dayanır ve Van't Hoff kanunu ile açıklanabilir (70,71,72).

$$\text{Osmotik basınç} = nCRT$$

n = Her bir molekülün dissosiyeye olabilen partikül sayısı

C =Çözücünün birim hacmindeki mol olarak total çözelti konsantrasyonu

R = Gaz sabiti

T = Mutlak sıcaklık ($^{\circ}\text{K}$)

Yukarıdaki formülde $n=1$ (dissosiyeye olabilen elektrolit) ve $C=1$ mol/kg ise, 0°C 'deki osmotik basınç:

$$\text{Osmotik basınç} = 1.0,082.273 = 22,4 \text{ Atm olur.}$$

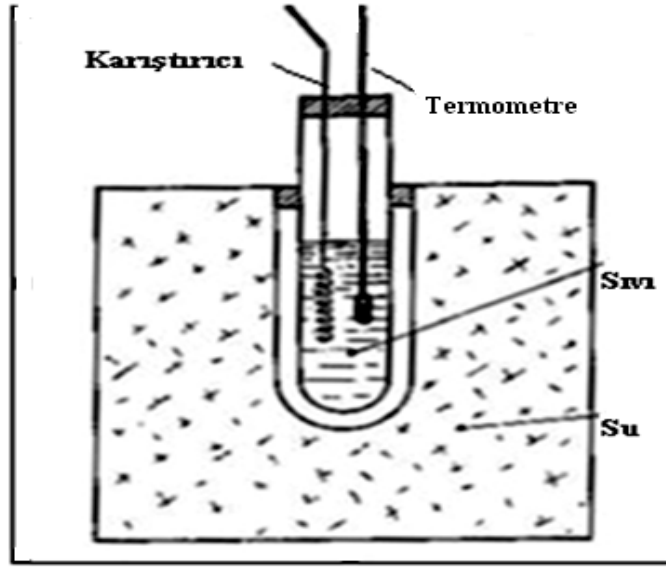
İdeal elektrolitin $22,4$ Atm'lik osmotik basıncı, suyun donma noktasını $1,86^{\circ}\text{C}$ kadar düşürür. Buna göre donma noktasında ΔT gibi bir değişiklik meydana getirecek olan elektrolitin osmotik basıncı:

$$\text{Osmotik basınç} = 22,4/1,86. \Delta T = 12,06. \Delta T \text{ Atm olacaktır.}$$

Kriyoskopi yöntemi ile suda çözünmüş maddelerin suyun donma noktasını ne kadar azalttığı saptanabilir (10,11,67).



Şekil 2-9: Semi-Mikro Osmometre (KNAUER-7400) (72).



Şekil 2-10: Osmometrenin işleyiş prensibi (12).

Donma noktasındaki değişikliğe göre osmotik basıncın tayin edilmesinde kullanılan osmometrede, soğutulmuş sıvı örneğini hızla karıştıran bir mekanizma kristalizasyonu başlatır. Kristalizasyonun olduğu bu sıcaklık termometre yardımı ile kaydedilir. Donma noktasındaki değişime göre, değer mOsm/kg cinsinden ifade edilir (Şekil 2-9, 2-10). Klinik olarak serum, plazma, tükürük, serebrospinal sıvı, ter, mide özsuğu, sinoviyal sıvı, intraoküler sıvı, idrar ve diğer vücut sıvılarının osmotik basıncının ölçümünde kullanılır (11,65).

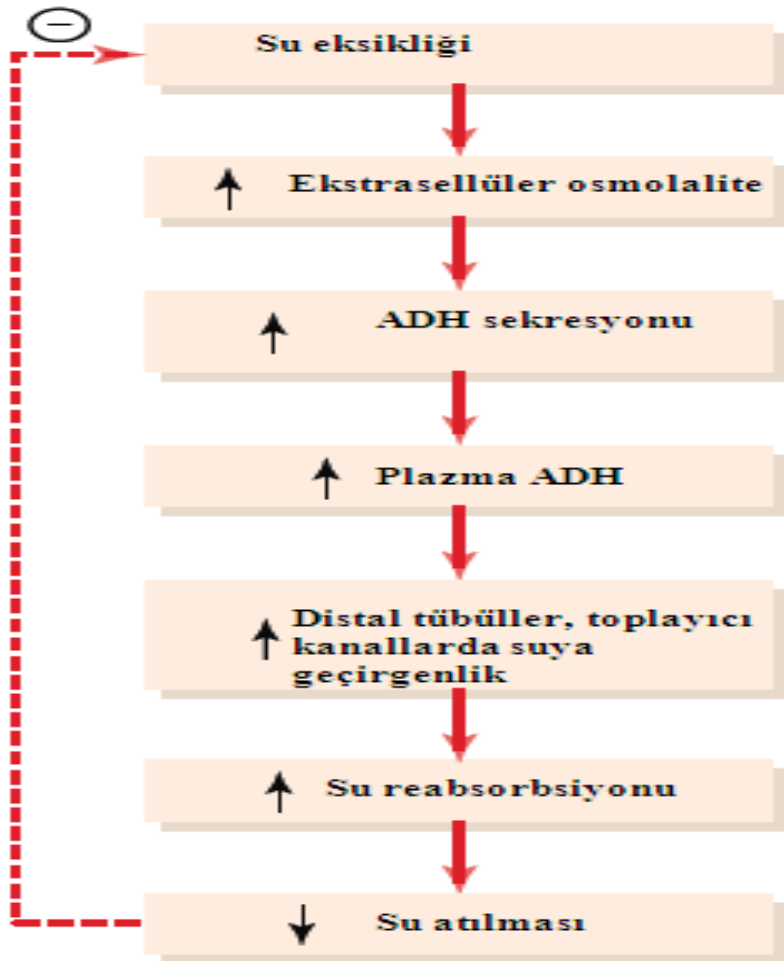
2.3.4. Osmoregülasyon ve Osmoreseptörler

Sağlıklı bireylerde plazma osmotik basıncı 282–295 mOsmol/kg aralığında dengede tutulmaktadır. Bireyin referans değerlerindeki değişim genellikle %1-2'den fazla olamaz. Osmotik basıncın hassas ölçümü sıvı dengesi hastalıklarının teşhisi gibi klinik durumlarda önemlidir (14,66).

Osmotik basınçtaki değişiklikler merkezi sinir sistemi veya periferik sinir sistemindeki osmoreseptörler tarafından direkt algılanırken, non-nöral hücreler aracılığıyla merkezi sinir sistemine bir dizi hormon salınımıyla indirekt mekanizmalarla da algılanır. Direkt kontrol mekanizmasında özelleşmiş nöronlar anti-diüretik hormonun (ADH) salınımını, dolayısıyla da susuzluk mekanizmasını kontrol ederler ve

bu şekilde plazma osmotik basıncı belli sınırlar arasında dengede tutulur. Vücutta her iki mekanizma birlikte çalışır (15,48,70).

Gıda ile alınan sıvı, elektrolitler, dehidrasyon, değişik tipte solüsyonların intravenöz infüzyonu, gastrointestinal yoldan çok miktarda sıvı kaybı, terle veya böbrek yolu ile anormal miktarda su kayıpları intrasellüler ve ekstrasellüler hacimlerin dolayısı ile osmotik basıncın belirgin değişimlerine neden olan faktörlerdir. Hem intrasellüler hem de ekstrasellüler vücut sıvılarının dengede kalması normal hücre fonksiyonlarının devamlılığı için önemlidir. Vücut sıvılarında osmotik basıncının regülasyonu ADH, susama merkezi ve böbrekler ile düzenlenir (Şekil 2-11) (64,65).



Şekil 2-11: Ekstrasellüler sıvı osmolalitesinin düzenlenmesinde osmoreseptör-ADH geri bildirim mekanizması (15).

Plazma osmotik basıncının artışı veya sıvı hacminin azalmasına bağlı olarak arka hipofiz bezinden ADH salgınır (15). Plazma osmotik basıncı ve plazma ADH arasında lineer bir ilişki vardır (16,64). Ekstrasellüler sıvının osmotik basıncı arttığında, osmoreseptör sinir hücrelerinin büzüşmesi sonucu bu hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşur; nükleusdaki diğer sinir hücrelerine sinir uyarıları gönderilir, bu sinyaller hipofiz bezi sapından aşağı arka hipofize iletilir. Arka hipofize iletilen aksiyon potansiyelleri sinir sonlarında sekresyon granülleri olarak depolanan ADH'nın salınımını uyarır (26,64,70). ADH kan dolaşımına girer ve böbreklere taşınır, böbreklerde iç medullada toplayıcı kanallar, kortikal toplayıcı tübüller ve distal tübüllerin son kısmında su geçirgenliği artırılır (48,65). Distal nefron segmentlerinde su geçirgenliğinin artması su reabsorbsiyonunun artmasına; hacmi az, yoğunluğu fazla idrar atılmasına sebep olur. Böylece erimiş maddeler idrarla atılırken vücutta su tutulur, vücudun idrarla su kaybetmesi engellenir. Bu ekstrasellüler sıvıda erimiş maddelerin sulandırılmasına yol açar; bu yolla ekstrasellüler sıvıdaki aşırı yoğunlaşma düzeltilir ve osmotik basıncın regülasyonu sağlanmış olur (15,66,70).

Ekstrasellüler sıvının osmotik basıncı azalırsa, tam tersi gerçekleşir. Plazma osmotik basıncının azalması ADH salınımını inhibe eder, böbrekleri etkiler (64). Aşırı su içildiğinde ve ekstrasellüler sıvının osmotik basıncı azaldığında daha az ADH oluşur, renal tübüllerin su geçirgenliği azalır, daha az su reabsorbe edilir ve büyük hacimlerde sulandırılmış idrar atılır. Böylece vücut sıvıları konsantre olur ve plazma osmotik basıncı normale döner (15,66).

Büyük miktarda sıvı kaybeden hastalarda plazma osmotik basıncı 300 mOsmol/kg değerinin yukarısına yükselebilir. Fakat osmotik basınçta artan ADH sekresyonu 4 pmol/l (10⁻¹² mol)'dan daha yüksek olduğunda renal sıvı atılımının geri dönüşümü olmayacaktır. Bu durumda sıvı dengesi susamayla korunur (67,71). Susama hissinin ADH sekresyonuna benzer şekilde osmotik kontrolü sağladığı gösterilmektedir (66,69).

Böbrekler, su yokluğu sırasında osmoreseptör-ADH geri bildirim sistemi yolu ile sıvı kaybını en aza indirirler. Buna ek olarak; gastrointestinal kanal, solunum ve terleme yolu ile olan sıvı kaybını dengelemek açısından sıvı alımı gereklidir. Sıvı alımı, susuma mekanizması tarafından düzenlenir (64,65). Bu mekanizma osmoreseptör-ADH mekanizması ile birlikte ekstrasellüler sıvı osmotik basıncının hassas kontrolünü sürdürür. Vücut sıvılarında osmotik basınç arttığında susama merkezi nöronları uyarılır.

Bu hücreler susama mekanizmasını uyarmak için tıpkı ADH sekresyonunu uyaran osmoreseptörlerle aynı yolu kullanarak osmoreseptörler gibi iş görür. Ekstrasellüler sıvıda sodyum konsantrasyonundaki sadece 2 mEq/l kadarlık artış susama mekanizmasını uyarır. Böylece plazma osmotik basıncındaki küçük artışlar bile normalde su içilmesine yol açar; ekstrasellüler sıvı osmotik basıncı ve hacmi normale döner. Bu yolla ekstrasellüler sıvı osmotik basıncı hassas olarak kontrol edilir (15,48). Osmotik basınçtaki küçük bir değişim ~12 mmol (285-297 mmol/kg) plazma ADH konsantrasyonunda %400-800'lük bir değişime neden olur (10,11).

Ekstrasellüler sıvı fizyolojik koşullar altında osmotik dengede tutulmasına rağmen, intrasellüler sıvı sabitliği besin, hücresel ürünlerin ekzositoz ile atımı, iyon gradyentleri ile geçişi, lokal ve geçici osmotik mikrogradyentin oluşumu ile dengelenir. Hücre hacmi çeşitli patolojik durumlarda bozulur (13). Plazma osmotik basıncı, gıda ile alınan sıvı ve elektrolitlerin yanı sıra; terleme, diürez ve gastrointestinal kayıplar, geri emilim ve atılım gibi birçok faktöre bağlı olarak değişim göstermektedir (15,61). Hücresel sıvı içeriğinin değişimi, hücresel fonksiyonlar ve intrasellüler iletişim için kritik önem taşıyan kompleks iletişim ağını bozar. Diabette osmoregülasyon bozulur ve plazma ADH seviyesi artar. Bu artışın diabette arter kan basıncının regülasyonu ile ilgili olduğu öngörülmektedir. Buna bağlı olarak, diabette vasküler etkiler görüldüğü belirtilmektedir (11,13,73).

Protein ve aminoasit metabolizmasının diabette bozulduğu ve plazmadaki çeşitli aminoasitlerin seviyesinin diabetik ketoasidozlu hastalarda değiştiği tespit edilmiştir (17,73). İnsülin bağımlı diabette plazma osmotik basıncının arttığı, insülin tedavisi uygulanınca osmotik basınç seviyesinin normal değerlere döndüğü gösterilmektedir. İnsülin eksikliği çeşitli mekanizmalarla ADH sekresyonunu uyarır. Plazma osmotik basıncının diabette artışı, çoğunlukla plazma glikoz seviyesinin değişiminden kaynaklanır. Plazma osmotik basıncı, ADH sekresyonu ve osmotik uyarı için birincil belirteçtir (16,48). Diabetli hastaların çoğunda hiperglisemiye arttıran glukagon sekresyonu aşırı seviyededir. Pankreas beta hücrelerinde sentezlenen insülin, glukagon sekresyonunu inhibe eder; bundan dolayı insülin eksikliği veya yetersizliği glukagon artışını gösterir. Diabette hiperglisemi plazma glukagon konsantrasyonu azaldığında veya glukagon reseptörleri bloke edildiğinde hafifler. Bu nedenle, glukagon diabette hiperglisemiye arttırır. Overler, fallop tübü, folüküler sıvı, timüs, kan damarları, böbreküstü bezleri, testis ve pankreas gibi çoğu periferel dokularda bulunan ADH vücut

sıvı homeostazının düzenlenmesine ek olarak, glukagon sekresyonunu uyardığı ve hiperglisemiye tetiklediği bildirilmektedir (69,70). Diabette plazma ADH sekresyonunun artışı direkt plazma osmotik basıncının artışı ile ilişkilidir (16,17). Diabette plazma osmotik basıncına bağlı olarak, osmoregulatorlerde oluşan değişimin osmoreseptörlerin glikoz ve sodyuma duyarlılığının değişimi ile ilgili olduğu önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin eksikliğinin ADH sekresyonu için osmoreseptörlerin glikoza olan duyarsızlığından glikoza duyarlı yapıya dönüştürdüğü belirtilmektedir. İnsülin eksikliği, osmoreseptörlerin duyarlılığını artırır ve meydana gelen osmotik poliüriyi gidermek için ADH sekresyonunu ve susama merkezini uyarır (16,17,71).

2.4. Diabetin Eser Elementler Üzerine Etkileri

Eser elementler, insan sağlığı için esansiyeldirler; dokularda, hem hümmoral hem de hüccresel mekanizmalarla immün regölasyon, sinir iletimi, kas kasılması, membran geçişı, mitokondriyal aktivite ve enzim reaksiyonları gibi birçok fonksiyonlara sahiptirler (18,26).

Diabet komplikasyonlarının gelişiminde çeşitli mekanizmalar araştırılmaktadır. Bu mekanizmalardan birisi de spesifik elementlerin homeostazının bozulmasıdır (18,44,74). Birçok çalışmada diabete bağılı olarak eser elementlerin homeostazının bozulduğu ve dolayısı ile çeşitli komplikasyonların geliştiğı ileri sürölmektedir (20,32). Fakat, hasta popölasyonlarındaki çalışmalarda metadolojik belirsizlik ve farklılıklar nedeniyle çelişkili bulgular hala tartışmalıdır. Genetik, çevresel ve beslenme farklılıklarından dolayı popölasyonlarda eser elementlerin düzeylerinin farklı olabileceğı kabul edilmektedir. Eser element metabolizmasının değişimlerinin fizyolojik, hormonal ve metabolik faktörler üzerine de etkili olduğu ileri sürölmektedir (19).

Bazı elementlerin (Zn, Cu, Cr, Mg ve Fe gibi) normal regölasyonunun glikoz seviyesi ve insülin metobolizmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (44,75). Eser element eksikliği, genellikle kronik hastalıklarda veya elementin absorbsiyon bozukluklarına bağılı olarak gelişir. Diabet bazı eser elementlerin alımı ve atılımında önemli değişimlere sebep olabilmektedir (18,44). Özellikle bakır, çinko, selenyum, demir ve mangan gibi elementler birçok metalloenzimlerin temel bileşenleridir. Diabete bağılı Mg, Zn, ve Cr gibi elementlerin eksikliğinde glikoz toleransının bozulduğu ve diabetik komplikasyonların gelişim riskinin arttırdığı gösterilmiştir (20,44). Diabette

eser elementlerin değişip değişmediği ve buna bağlı diabetik komplikasyonlardaki önemi çalışmalarda özellikli bir yer tutmaktadır (26,76,77,78).

2.4.1. Çinko

Çinko yer kabuğında en çok bulunan elementler arasında yer almaktadır. Atom numarası 30, atomik ağırlığı 65,4 g/mol'dür. Doğada genellikle $ZnCl_2$, ZnO , ZnS , $ZnSO_4$ gibi çinko bileşikleri halinde bulunur (18,19).

Çinkonun mikroorganizmalar, bitkiler, hayvanlar için esansiyel olduğu yıllarca bilinmiş olmasına rağmen Zn eksikliği 1961 yılında Prasad tarafından ilk kez belirtilmiştir. Prasad cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen bir hastada Zn eksikliği tanımlamıştır (79,80).

Çinko, organizmada ortalama 1,4-2,3 gr arasında bulunur. Karaciğer, böbrek, retina, kemik, kas gibi dokular ve vücut sıvıları çinko bakımından zengin içeriklidir. Diyetle alınması gereken günlük çinko miktarı yetişkinler için 10-15 mg, çocuklar için 3-10 mg'dır (80,81).

2.4.2. Çinkonun Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu

İnsan vücudunda çinko homeostazı öncelikle gastrointestinal sistem mukozasını kapsayan epitel hücreler tarafından düzenlenir. Çinkonun hücresel alımı ve intrasellüler sıvıda dağılımı hassas bir süreçtir. Diyetle alınan çinkonun ancak %15-30 kadarı absorbe edilir. Çinko absorpsiyonu oniki parmak barsağı başta olmak üzere, tüm ince barsakta gerçekleşir (81,82). Diyetteki inko, afinitesi farklı olan nükleotid ve peptitleri de içeren çeşitli moleküllere bağlı olarak barsak hücrelerinde bulunur. İntralüminal geçiş çinkonun serbest iyonlar olarak barsak hücreleri arasından geçmesi şeklindeyir (31,80,83).

Çözünebilir düşük moleküler ağırlıklı organik maddeler Zn emilimini kolaylaştırır. Çinko absorpsiyonunu, proteince zengin diyet, pankreasın salgıladığı pisolinik asit, B6 vitamini, EDTA, glisin, histidin, lizin, sistein, kazain, laktoz, vitamin D, metionin ve aminoasitler arttırken, protein bakımından fakir diyet, psidik ve oksalik asit, tanen, fitatlar ve diğer bitkisel lifler azaltır. Ayrıca gastrointestinal yoldan Zn emilimini yiyeceklerdeki diğer elementler de etkilemektedir (31,75). Diyetteki Fe miktarının artması, barsaktaki iki değerlikli metal taşıyıcısının (DMT1) yarışmalı tek bir bölgeye sahip olmasından dolayı, Zn emilimini azaltır. Cd, Zn ile benzer fizikokimyasal

etki gösterdiğinden Zn absorpsiyonunu etkilemektedir. Ayrıca bakır, fosfor, kadmiyum, kalay, selenyum ve kalsiyum çinko absorpsiyonuna etki etmektedir (51,80,83).

Plazmada çinkonun %60-80'i albümine bağlıdır. Geri kalan kısım ise transferine, α_2 -makroglobüline, sistein ve histidin gibi diğer plazma bileşenlerine de bağlanır (80). Plazmada albümin ve Zn seviyesi arasında bir uyum vardır. Hamilelik, beslenme yetersizliği gibi durumlarda düşük plazma albümin konsantrasyonu ile çinko absorpsiyonunun azaldığı görülmektedir (81,84).

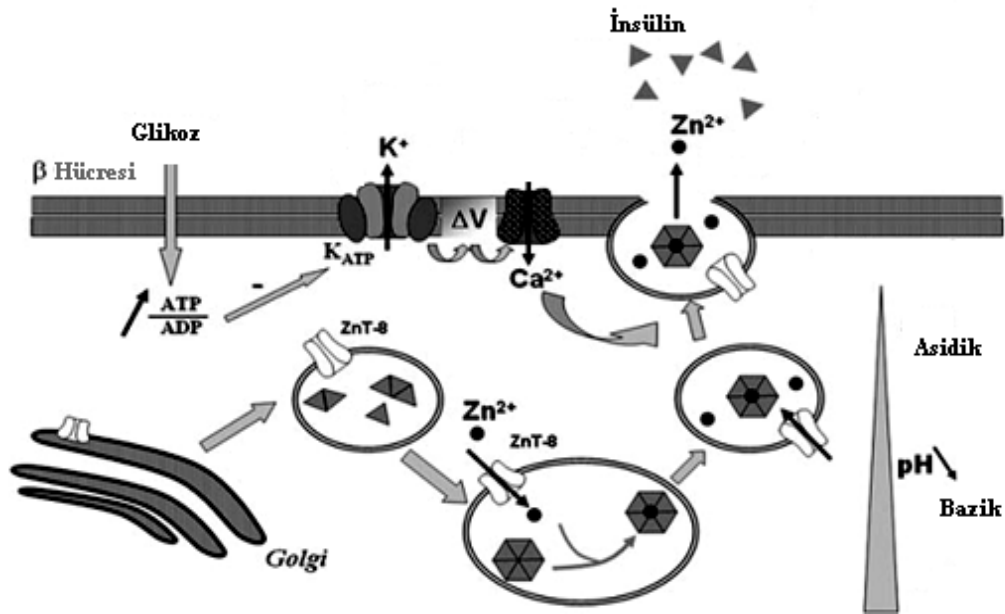
Memelilerde Zn intrasellüler veya ekstrasellüler ortama bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla taşınmaktadır. Zn taşıyıcı proteinler (ZnT) ailesi ve transmembran proteinler (ZIP, Zinc-Iron related transporter protein) tarafından yapılmaktadır. Bu taşımada ZnT'ler ve ZIP birbirine göre zıt etkiye sahiptirler. ZIP membran proteinleri sitoplazmaya Zn alımını ve veziküllerden Zn transportunu sağlarken, ZnT'ler Zn'nun hücre dışına çıkışını ve veziküllere Zn taşınmasını sağlarlar (25,80,85).

Zn'nun hücre içindeki hareketi sıkı bir şekilde düzenlenmektedir ve intrasellüler sıvıda serbest Zn seviyesi oldukça düşüktür. İntrasellüler Zn'nun homeostazı için üç temel mekanizma vardır. Zn ekstrasellüler sıvıdan ZIP proteini tarafından hücre içine alınır. Hücre içinde artan Zn iyonları hem hücre dışına hem de hücre içi organellere ZnT taşıyıcı proteinleri ile taşınır. Artan hücre içi serbest Zn iyonlarının metal transkripsiyon faktörünü (MTF-1) aktive etmesi ile sentezlenen metalloprotein (MT) proteininin Zn bağlaması ile hücre içi Zn homeostazı sağlanır (80,86,87).

Zn, metalloproteinazlar ve metalloenzimler gibi bazı önemli proteinlerin yapısında kilit rol oynar. Katalitik olarak aktif 300'den fazla çinko metalloproteini ile enzimatik reaksiyonlarda görev alır. Ayrıca 2000'den fazla çinko bağımlı transkripsiyon faktörleri ile metabolik aktivitelere katkı sağlar (21,74,81). İntrasellüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlayan çinko Zn-parmak motifini oluşturarak DNA ile etkileşir. Çinko karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit sentezinde önemli rol oynar (74,76,88). Redoks reaksiyonlarına katılmadığı için kararlı halde bulunan çinko, immün sistem yanıtının regülasyonu, antioksidan fonksiyonlar, vitamin A metabolizması, insülin depolanması ve salınması, enerji metabolizması, protein sentezi, hücre bölünmesi, DNA transkripsiyonunun regülasyonu, makromoleküllerin stabilizasyonu, büyüme ve gelişme, hafıza ve görme gibi metabolik ve fizyolojik fonksiyonlar için gereklidir (27,80,83,84).

Çinko eksikliği, gastrointestinal bölgeden çinkonun zayıf absorpsiyonu, hamilelik gibi durumlarda vücuda gerekli olan miktarın artması, çinko içeriği düşük olan besinlerin tüketimi, yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (74,83,89). Çinko eksikliğinde yapısında çinkonun yer aldığı enzimlerin fonksiyonları azalır, hücre replikasyonu yavaşlar, büyüme yenilenme gibi hücrenin metabolik işlevleri azalır (25,81). Çinko eksikliği sebebiyle ikincil hastalıklar oluşur. Bunlar: malabsorpsiyon sendromları, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları, orak hemolitik anemiler, kronik hemoraji, menoraji, idrarla kronik Zn kaybından dolayı çeşitli böbrek hastalıkları, karaciğer sirozudur (26,74).

İnsülin metabolizması ile direkt ilişkili olan çinko, insülinin yapısal oluşumunda, pankreastan sekresyonunda, depolanmasında ve iletim yollarında önemli rol oynar (25,90). Hiperglisemide çinkonun üriner kaybının artması ve organizmadaki seviyesinin azalması görülür. Böylece diyabet ve bazı komplikasyonlarının patogenezinde çinko metabolizması önemli rol oynar. Diyabete bağlı çinko kaybı, çinkonun plazma, lenfosit ve trombositte de çinko eksikliğine neden olur (21,79,91).



Şekil 2-12: Pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyon mekanizmasında çinkonun rolü (92).

Memelilerin çoğunda insülin çok sayıda çinko atomu içeren formda beta hücrelerinde depolanır (21,25). Çinko insülin molekülünde, kısmi olarak da insülin ve insülin sekresyonunda yer aldığı için insülinin fonksiyonlarında ve glikoz metabolizmasında önemlidir (44,76,79).

Glikoz beta hücrelerine gelerek, insülin sekresyonunu sağlar. Glikozun hücre içine girmesi sonucu ATP/ADP oranının artışı ATP bağımlı potasyum kanallarını bloke eder ve plazma membranı depolarize olur. Kalsiyum kanallarından Ca^{+2} girişi ile hücre içinde Ca^{+2} konsantrasyonunun artışına bağlı olarak insülin sekresyonu artar. Plazma membranında insülin vezikülleri füzyona uğrar ve insülin hücre dışına salınır (Şekil 2-12). Yapılan son çalışmalarda çinkonun K_{ATP} kanallarına, insülin sentezi, depolanmasına ve alfa hücre seviyesi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (91,92,93). Çinko, insülinin yapısına katılması ve insülin sentezinde görev alması sonucunda hücreyi insülin ile beraber terk eder. Çinko eksikliğinde, insülin sekresyonunda ve insülin reseptörüne bağlanmada bozukluk, insülin reseptör sentezinin azalması, hücrelere glikoz taşınmasında anormallikler görülür; diabet gelişimine ve komplikasyonlarına sebep olabilir (20,74,79,92). Buna bağlı olarak, çinko eksikliği serbest radikal aktivitelerinin ve lipid oksidasyonunun artmasıyla kalp, arterler ve vasküler sistemin diğer integral bölümlerinin zarar görmesi ile ilgilidir (71). Diabetik hastalarda çinko desteğinin, SOD (süperoksit dismutaz) seviyesindeki artış ile retinopatinin gelişiminde koruyucu etkisi olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, retinopati riskinin azalmasına, retinada doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunun azalmasının etki edeceği bildirilmektedir (19,77).

Çinko insülin sentezi için gerekli olduğundan, çinkonun farklı kimyasal formlarının insülin taklitçisi olduğu ve diabet tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir (91,93).

Diabetik hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda (tavşan, hamster, fare gibi memelilerde) çinko şelatörlerinin beta hücre yıkımıyla diabeti arttırdığı saptanmıştır. Diabette çinkonun değerlendirilmesi tartışmalıdır ve bu konuyla ilgili cevaplanamayan sorular vardır (76,77).

2.4.3. Bakır

Bakır çok sayıda metalloprotein ile ilgili, canlı organizmanın yaşamsal faaliyetleri için gerekli esansiyel bir elementtir. Vücutta Fe (demir) ve Zn (çinko)'dan

sonra en çok bulunan elementtir (20,78,94). Günlük bakır tüketimi yetişkinler için 1-3 mg/gün, çocuklar için 0,08 mg/kg'dür. Bakır ihtiyacı büyüme ve gelişmede arttığı için yaşamın bütün periyodlarında gerekli esansiyel bir besin kaynağıdır (22,74). Bakırın çoğunluğu karaciğer, böbrek, kalp, iskelet sistemi, kas ve beyinde olmak üzere 70 kg'lık sağlıklı bir yetişkinde toplam olarak 110 mg bakır bulunur (22,95).

2.4.3.1. Bakırın Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu

Diyet ile alınan bakırın % 80'i ince barsakların mukozal membranında, kalanı ise midede absorbe edilir. Cu emilimi kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Dolayısıyla cinsiyet, alınan Cu miktarı, bakırın kimyasal formu ve eser elementler, sülfat, çeşitli aminoasitler, diyetdeki lif ve fitatlar, bazı diyet bileşenleri Cu emilimini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (88,94). Diğer metal iyonları, özellikle Zn ve Cd sülfidril bağlayan bölgeler için Cu ile yarışır ve bu durum metallerin Cu emilimine etkisini gösterir (25,94,95).

Emilen bakır, Cu-albümin veya Cu-histidin kompleksleri ile direkt karaciğere taşınır. Burada metalloproteinin benzeri Cu ile birlikte protein olarak depolanır. Bakır karaciğerden plazma Cu'nun %95'inden sorumlu olan seruloplazmin olarak salınır. Bakır, Cu içeren enzimlere girmek için hücre içine seruloplazmin, transkuprein, Cu-albümin ve Cu-aminoasit komplekslerini içeren taşıma mekanizmaları ile taşınabilir (21,24).

Bakıra spesifik olan CTR1 (Cu transporter 1) proteini, DMT1 (iki değerlikli metal taşıyıcı 1) gibi bakır taşıyıcı proteinler bulunmaktadır. Bakır burada DMT1 proteininin salınımını düzenlemektedir. Mukoza hücresinde biriken bakır büyük oranda MT'e veya glutatyona bağlanır. Enterosite girdikten sonra, ATOX1 (antioksidan protein 1) ile golgi sistemine taşınır ve TP7A (Menkes proteini) ile sisteme aktarılır (90,94).

Bakırın atılımı %98 bilier sistem ile az miktarda idrar, ter, tükürük, gastrik ve pankreas salgıları ile gerçekleşir. Böbrekten atılımı sırasında tamamına yakını tübüllerden reabsorbe olur (94,95).

Cu immün sistem, sinir sistemi, iskelet yapısı ve fonksiyonları, normal hücresel homeostazın ve sağlığın devamında önemli olan metal içeren çeşitli enzimlerin ve transkripsiyon faktörlerinin kofaktörü olarak, biyokimyasal fonksiyonlar ve temel fizyolojik fonksiyonlarda gereklidir (26,74,96). Cu, biyolojik sistemde (+1) ve (+2) değerlikte bulunarak, oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında görev alır. Cu,

prooksidan olarak davranır ve serbest radikal oluşturan metal katalizine katılır (26,74). Bakır süperoksid radikallerinden hücreyi koruyan Cu/Zn, SOD (süperoksit dismutaz), sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz ve seruloplazmin gibi bazı enzimlerin katalitik aktivitesi için gereklidir (26,94,96).

Diyette bakır eksikliği, insanlarda çok yaygın değildir, fakat bakır metabolizmasındaki genetik hatalar sonucu çok nadir olarak doğuştan olan Menkes Sendromu ve Wilson hastalığı görülür (20,74).

Bakır vücut için esansiyel olmasına rağmen, aşırı miktarlarda alındığında toksik etki gösterebilir. Diyetle aşırı bakır alımı çok sık görülmez, fakat bakırın karaciğer, beyin ve diğer organlarda depolandığı kalıtsal hastalıklarda görülebilir. Bu dokularda bakır birikiminin artması hepatit, böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve diğer komplikasyonlara yol açabilir (24,74). Fenton reaksiyonu aracılığı ile süperoksid ve hidroksil radikali gibi ROS (reaktif oksijen türlerinin) oluşumu ile hücresel hasar oluşabilir (74).

Bakır eksikliği, çeşitli kardiyovasküler hastalıkları şiddetlendirebilir. Bakır eksikliğinin sistemik etkisi, yüksek kan basıncı, inflamasyonunu artışı, anemi, kan pıhtılaşmasının azalması ve ateroskleroz gibi komplikasyonlardır (19,74).

Plazma bakır seviyesindeki artışın diabete sebep olduğu tam olarak gösterilmese de, bazı çalışmalarda dolaylı olarak yüksek seviyede bakırın diabetik komplikasyonlar için önemli bir faktör olabileceği gösterilmektedir (21). Ayrıca, diyetle bakır eksikliğinin, glikoz metabolizmasını değiştirdiği belirtilmektedir. Bakır metabolizmasındaki değişimin direkt ya da dolaylı olarak glikoz homeostazını etkilerken, bunun tersi olarak, diabet bakır metabolizmasını bozabilir. Deneysel olarak oluşturulan diabet modellerinde karaciğer ve böbrekte Cu konsantrasyonunun artması sonucunda metalloproteinin seviyesinin artması ile ilişkili olduğu öngörülmektedir (70,97).

Yapılan çalışmalarda diabetli hastalarda plazma Cu konsantrasyonunda önemli seviyede artış olduğu ve retinopati, hipertansiyon veya mikrovasküler hastalıklara sebep olabileceği tespit edilmiştir (19). Bakır dokularda oksidatif hasarın, bu nedenle diabet ve diabet komplikasyonlarının artışı ile oksidan ve antioksidan mekanizmalarda kilit rol oynar. Ayrıca Cu konsantrasyonunun artması ve LDL (düşük dansite lipoprotein) oksidasyonu arasında ilişki olduğu kabul edilmektedir (44). Hiperküpeminin retinal veya vasküler bozuklukları yansıtır yansıtmadığı, retinopati, hipertansiyon,

mikrovasküler hastalıkların patogenezeine katkı sağlayıp sağlamadığı da tartışmalıdır (19,25).

2.4.4. Krom

Krom doğada en çok FeOCr_2O_3 (kromit) formunda bulunur. Parlak, gri renkli, sert bir metaldir. Yoğunluğu $7,19 \text{ g/cm}^3$, erime noktası 1875°C , kaynama noktası 2665°C 'dir (43). Kromun oksidasyon sayısı, (-2) ile (+6) arasındadır. Fakat en çok rastlanılan Cr^0 , Cr^{+2} , Cr^{+3} ve Cr^{+6} formlarıdır. Bunlar içinde kromun en kararlı olan ve biyolojik sistemler içinde en fazla yer alan formu, Cr^{+3} 'dür. Cr^{+6} canlılar için toksik etki gösterirken, Cr^{+2} bileşikleri kolayca oksitlenen dayanıksız bileşiklerdir (43,82,98).

Yetişkinlerde krom alımı $50\text{-}200 \text{ }\mu\text{g/gün}$ olarak belirtilmiştir. Tam kan krom referans değerleri $0,73\text{-}28 \text{ }\mu\text{g/L}$, serum krom değeri $0,1\text{-}0,2 \text{ }\mu\text{g/L}$, 24 saatlik idrarda $0,1\text{-}2 \text{ }\mu\text{g/L}$ ve eritrositlerde $20\text{-}36 \text{ }\mu\text{g/L}$, dokuda ise; $0,02 \text{ }\mu\text{g/dl}$ 'den başlayıp giderek artar (43).

2.4.4.1. Kromun Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu

Kromun biyolojik davranışı oksidasyon durumu ile ilgilidir. Krom basit difüzyonla jejunum, duodenum ve iliumda absorbe olur. Kromun trivalan formu (Cr^{+3}), heksavalan (Cr^{+6}) formuna göre daha iyi absorbe edilir ve absorbe edilme oranı düşüktür (%0,5-3) (21,99).

Kromun emilimi askorbik asit, aminoasitler, oksalat ve diğer diyet faktörleri ile artırılabilir. İnce bağırsaklarda kroma bağlanan aminoasitler ve ortamın alkali olması emilimi artırırken, fitatlar emilimi azaltır (22,100). Memelilerde emilimden sonra krom demire benzer şekilde plazmada transferine bağlanarak taşınır ve sonra karaciğer başta olmak üzere dalak, kemik ve diğer yumuşak dokularda birikir. Kromun büyük çoğunluğu idrar, daha az bir kısmı ise ter, safra ve dökülen saç ile atılmaktadır (99,101).

Karbonhidrat, yağ ve lipid metabolizması için önem taşıyan kromun insülin ve insüline duyarlı hücre membranlarında etkili olduğu, eksikliğinde glikoz toleransının bozulduğu bilinmektedir (98). Krom optimal insülin aktivitesinin ve normal glikoz toleransının devam ettirilmesi için gereklidir. Krom eksikliği, yüksek kan glikozu, düşük lipid ve insülin seviyeleri ile ilişkilidir. Diyetle yeteri kadar krom alınmazsa diabetes gelişebilir (102). Krom eksikliğinde glikoz toleransında bozukluk, insülin reseptör sayısında ve insülinin reseptörüne bağlanmada azalma görülmektedir (23,43).

Krom redoks-döngü reaksiyonlarına katılarak; Fenton reaksiyonu aracılığı ile süperoksit ve hidroksil radikali oluşumuna neden olur (43,77). Ayrıca bu elementin aşırı miktarda alınması genetik bozukluklara, böbrek ve karaciğerde toksisiteye sebep olabilir (49,75).

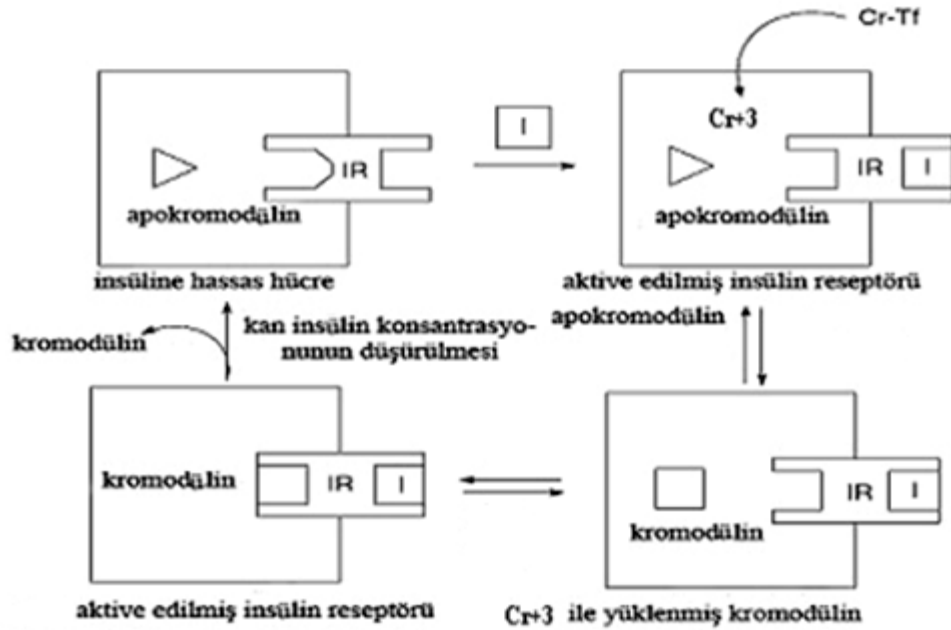
Diabette kromun etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen insülin reseptörünün uyarılmasında veya insülin sekresyonunun artırılmasında, glikoz sekresyonunun düzenlenme mekanizmasında rol aldığı öngörülmektedir. Bu nedenle kromun normal glikoz toleransı için gerekli olduğu, insanların krom desteği ile krom toleransının artırıldığı saptanmıştır (23,44).

Nikotik asit ve üç amino asit ile kompleks halinde bulunan Cr^{+3} , glikoz tolerans faktörü (GTF) olarak bilinir (44,98). GTF, hücresel ve moleküler mekanizmalar ile insülin duyarlı dokuların membranlarında bulunan insülin reseptörlerine bağlanan kofaktör olarak rol alır, böylece insülinin etkisini artırarak protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur (24,49,102). GTF formundaki kromun, insülinle etkileşerek sindirime uğrayan karbonhidratların organizmada dağıtılmasına katkıda bulunduğu ve GTF'nin sadece insülin varlığında aktivite gösterebildiği ortaya konmuştur. GTF formundaki kromun sülfidril bağlarının kurulmasını başlatarak, insülinin dokulardaki reseptörlerine bağlanmasını sağladığı bildirilmiştir. Krom yetersizliğinde, beta hücrelerinden insülin salınımının ve dokuların insülin direncinin arttığı bildirilmiştir (78,101).

Yapılan çalışmalarda transferrinin krom taşınması için gerekli olduğu bildirilmiş ve kromun etkili bir biçimde transferrinden apokromodüline taşınma mekanizması in vitro olarak gösterilmiştir. Transferrin reseptörünün plazma membranı insüline duyarlıdır. Kan glikozunun artışına cevap olarak, insülindeki artış, hücredeki veziküller içinde inaktif durumda olan insüline duyarlı transferrin reseptörlerinin veziküllerden çıkıp, hücre membranına hareketini uyarmaktır (99). Hücre yüzeyine geçen bu reseptörler kromla yüklü transferrini bağlar. İki metal iyonu bağlamış olan bu transferrin reseptörü endositozla hücreye girerek, oluşan yeni vezikül içerisindeki asidik pH'nin etkisiyle metalden ayrılmakta ve serbestleşen krom apokromodüline bağlanmaktadır. İnsülin düzeyindeki artış, kromu bağlayan kısmı da içine alarak transferrinin taşınmasının artışıyla da sonuçlanmaktadır. Bu da kromun kandan insülin duyarlı hücrelere ve en sonunda da kromodüline taşınması demektir (99,101).

Glikoz metabolizmasında biyolojik önemi olan ve krom bağlayan düşük molekül ağırlıklı bir biyomolekül LMWCr (kromodülin) olarak adlandırılmaktadır. Kromodülin, kromun vücutta biyolojik aktif olan formu olarak da bilinir (49).

Kromodülinin insülin sinyalizasyonu için oto-amplifikasyon sisteminin bir parçası olarak görev aldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmada apokromodülin insülin duyarlı hücrelerde depo edilmektedir. Kandaki insülin miktarının artışına cevap olarak, insülin reseptörünü şekil olarak değiştirerek bağlanır (99). Bu şekilsel değişiklik sonucunda, insülinde hücre içine sinyal iletir. İnsülin, cevap olarak kandan insüline duyarlı olan hücelere gelir, buradaki krom akımı apokromodülinin kromla yüklenmesine neden olur. Krom bağlandığında holokromodülin adını alan bu bileşik sonra insülin reseptörüne bağlanır ve reseptörün aktif formda kalmasını sağlar. Sinyalizasyon sonlandırılacağı zaman kan insülin düzeyindeki azalma sonucu holokromodülin hücreden kana salıverilir. Son olarak kromodülin idrarla atılır (43,100,101).



Şekil 2-13: İnsülin reseptörünün kromodülin tarafından uyarılmasını gösteren mekanizma (99).

İnsülin reseptörünün inaktif formu (IR) insülinin bağlanmasıyla, aktif forma dönüşmüştür. Bu kromun transferrine bağlı olarak (Cr-Tf) kandan insülin bağlı

hücrelere taşınmasını sağlamak ve bu olay kromun apokromodüline bağlanmasıyla sonuçlanmaktadır. Son olarak holokromodülin, insülin reseptörüne bağlanır. Apokromodülin insülin reseptörüne bağlanamaz ve kinaz aktivasyonunu uyaramaz. İnsülin miktarı kanda azaldığında holokromodülin bu etkileri azaltmak için hücreden salınır (Şekil 2-13) (101).

Kromodülin işlev mekanizması açısından kalsiyum bağlayan proteine (kalmodulin) benzediği öngörülmektedir (99,101).

Kromodülin aktivasyon potansiyelinin yeniden oluşması kroma özgüdür. Kromdan başka biyolojik sistemlerle ilişkili olan diğer geçiş elementleri (Mn, Fe, Zn Co, V ve Mo) apokromodülinin kinaz aktivitesini arttırmasında etkili değildirler. Aslında Cr^{+3} dışındaki tüm iyonlar apokromodülinle ilgili olarak potansiyel aktivasyon kaybına neden olmaktadırlar. Benzer olarak metal iyonları kendileri apokromodülin yokluğunda insülin bağlı kinaz aktivasyonu için etkisizdirler. Bu yüzden kromodülinin insülinin etkisini arttırması, kroma bağlıdır ve kromodülinin krom içeriği ile direkt ilgilidir (22,99,101).

Diabetli hastalarda genellikle artan kolesterolün hastalara krom desteği verilmesi ile kan glikoz, insülin ve lipid seviyesine düzenleyici etki yapar ve total kolesterolün (LDL, HDL) düzenlenmesini sağlar. Ayrıca krom desteğinin yaşlı insanların glikoz toleransına yararlı etkileri olduğu rapor edilmektedir (20,24,98).

Diyette krom eksikliği diabet ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini arttırmaktadır (44,82). Diabetli bireylerde krom atılımının kontrol gruplarına göre daha fazla, doku krom seviyesinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (20). Yapılan çalışmalarda, krom eksikliğinin diabet riskini arttırdığı gösterilmektedir. Diabetli hastalarda krom desteğinin oksidatif stresin olumsuz etkilerini ve diabetle beraber ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir (23,24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasallar

Alloksan monohidrat (Sigma)

Ketamin HCl

%2 Rompun (Xylasin HCl)

Sodyum pentobarbital (Sigma)

Çinko standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Bakır standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Krom standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Nitrik asit (Ridel-de-Haën)

Deiyonize su

3.2. Cihazlar

ICP-OES (Thermo Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy-İndüktif Esleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-iCAP 6000)

Semi-Mikro Osmometre (KNAUER K7400)

Glikometre (Contour TS-BAYER)

Ayarlanabilir Otomatik Pipet (DragonLab)

Jadever JWEL-6K Terazî

Deiyonize Su Cihazı (Nüve NS104)

Santrifüj (Hettich- Universal 30RF)

Vorteks (Vortex mixer Vm-20)

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada, Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim Merkezi-Ankara'dan sağlanan, ortalama $2,05 \pm 0,12$ kg olan yetişkin Yeni Zellanda ırkı toplam 16 adet erkek tavşan kullanıldı. Tavşanların bakımı ve barınması İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Ölçümler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Tavşanlar bireysel olarak galvanize paslanmaz çelik kafeslere konuldu. Deney prosedürüne geçilmeden önce hayvanların deney ortamına adapte olması için 1 hafta standart şartlarda (12 saat gündüz / 12saat gece siklusunda) $20-22^{\circ}\text{C}$ 'de standart yem ve çeşme suyu verilerek ad libitum beslendi. Deney hayvanları biri kontrol (n=8) diğeri diabet grubu (n=8) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (n=8): Bu gruptaki tavşanlar deney süresince (6 hafta) normal yem ve çeşme suyu ile beslendi.

Diabet grubu (n=8): Diabet grubundaki tavşanlara 100 mg/kg dozunda Alloksan monohidrat (Sigma) kulak veninden intravenöz uygulandı. Alloksan monohidrat enjeksiyonundan 3 gün sonra tavşanların kulak veninden alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri seviyesi glikometre ile ölçüldü. Normal kan glikoz değeri 90-110 mg/dl olarak kabul edilirken, kan glikoz düzeyleri 200 mg/dl'nin üzerinde olanlar diabet grubuna dahil edildi. Diabet grubu da 6 hafta boyunca normal yem ve çeşme suyu ile beslendi.

Deney sürecinin 2. haftasında diabet grubu hayvanlarından birisi hiperglisemiye bağlı olarak, kontrol grubu hayvanlarından birisi ise sebebini anlayamadığımız bir şekilde öldü.

3.4. Örneklerin Alınması

Deney süresi sonunda her iki gruba ait deney hayvanlarına 200 mg/kg dozunda sodyum pentobarbital intravenöz anestezisi uygulaması yapılarak, deney hayvanlarının gözlerinden insülin enjektörü ile intraoküler sıvı (aköz hümör) alındı. İntraoküler sıvının 150 µl'lik kısmı osmotik basınç ölçümü için ayrıldı. Elde edilen intraoküler sıvı 1:5 oranında deiyonize su ile dilüe edilerek eser element ölçümü için hazırlandı. Deney hayvanlarının toraksı açılarak kalplerinden alınan kan örneklerinin 150 µl'lik kısmı osmotik basınç ölçümü için ayrıldıktan sonra kalan miktarı santrifüj edilerek plazma elde edildi. Bu plazma örneklerinden de osmotik basınç ölçümü için 150 µl ayrıldı. Eser

element ölçümü için ayrılan intraoküler sıvı ve plazma örnekleri ölçümler yapıldı. kadar plastik tüpler içerisinde -20°C 'de saklandı.

3.5. Yapılan Analizler

3.5.1. Kan Glikoz Düzeyi ve Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi

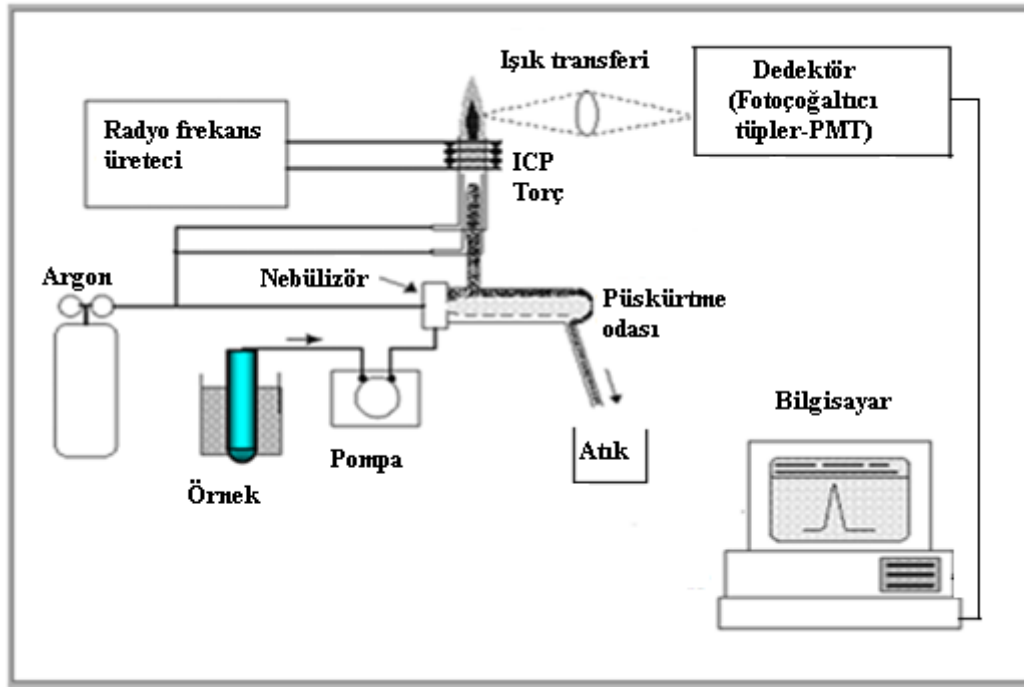
Deneyel çalışmaya ait gruplar oluşturulduktan sonra her iki gruptaki hayvanların kulak venlerinden alınan kanlarında glikoz düzeyleri deneyin başlangıcında ve deney süresi boyunca haftalık glikometre (Contour TS-BAYER) ile ölçülerek takip edildi. Aynı zaman dilimlerinde gruptaki tüm tavşanların vücut ağırlıkları ölçüldü.

3.5.2. Kan, Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Osmotik Basınç Seviyelerinin Ölçülmesi

Osmotik basınç ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda bulunan KNAUER marka K-7400 Semi-Micro Osmometre cihazında yapıldı. Osmometre örnek ölçümüne başlamadan önce 0-400 mOsm değerlerindeki kalibrasyon solüsyonları 150 µl hacimde kullanılarak kalibre edildi. Daha sonra elde edilen plazma ve intraoküler sıvı örneklerinde osmotik basınç ölçümü yapıldı. Ölçümler örneklerin alındığı gün ortalama 2-3 saat içinde gerçekleştirildi. Bütün ölçümler ikişer kez tekrar edilerek ortalama değerler alındı ve sonuçlar mOsm (miliosmol) olarak verildi.

3.5.3. Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Eser Element Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Plazma ve intraoküler sıvılarındaki eser element ölçümleri ICP-OES Thermo (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-iCAP 6000-Thermo) cihazı kullanılarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.



Yukarıda şematik görünümü verilen ICP-OES (İndüktif Esleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi) çok küçük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. İç içe geçmiş kuvars borulardan (torç) oluşan ICP enerjilkaynağı (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı) (4000-8000°K) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretir. Ölçümü yapılacak olan numune plazmaya ulaştığında yüksek sıcaklıktaki plazma numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. bunun sonucunda uyarılan elementlerin kendine özgü dalga boylarında ışık yaymasını sağlar. Yayılan bu ışığın şiddeti numune içerisindeki elementlerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık dedektörü oluşturulan fotoçoğaltıcı tüpler tarafından dedekte edilir (103,104).

ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun aşağıda verilen dalga boyları seçildi (105).

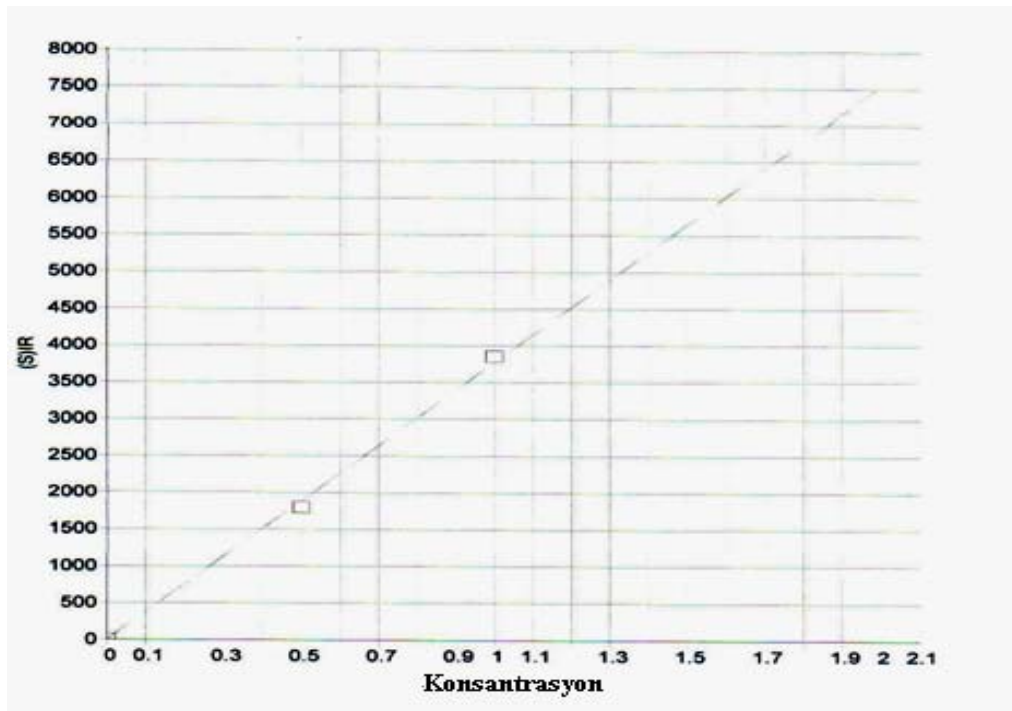
$$\lambda_{Zn} = 206,200 \text{ nm}, \quad \lambda_{Cu} = 327,396 \text{ nm}, \quad \lambda_{Cr} = 267,716 \text{ nm}$$

Tayini yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 µg/dl) Tablo 3-1’de gösterilen çalışma standart çözeltileri birlikte hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltisi olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizildi (Şekil 3-2, 3-3, 3-4) (83). Bu şekilde ölçüme hazırlanan

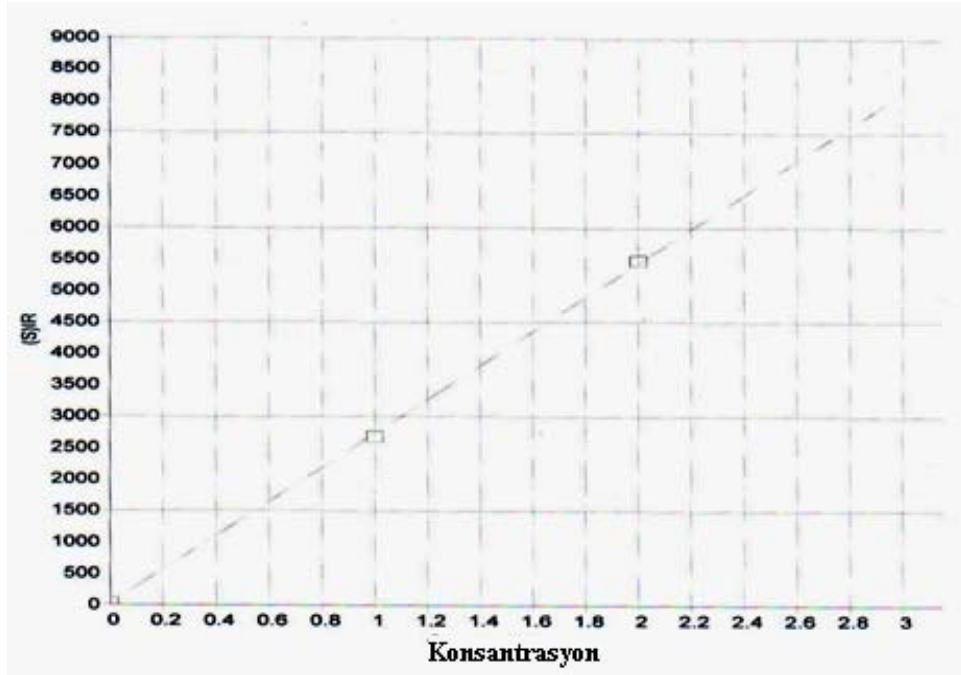
ICP-OES’de plazma ve intraoküler sıvı (aköz hümör sıvı) örneklerimizde element konsantrasyonları saptandı.

Tablo 3-1: Eser elementlerin standart değerleri.

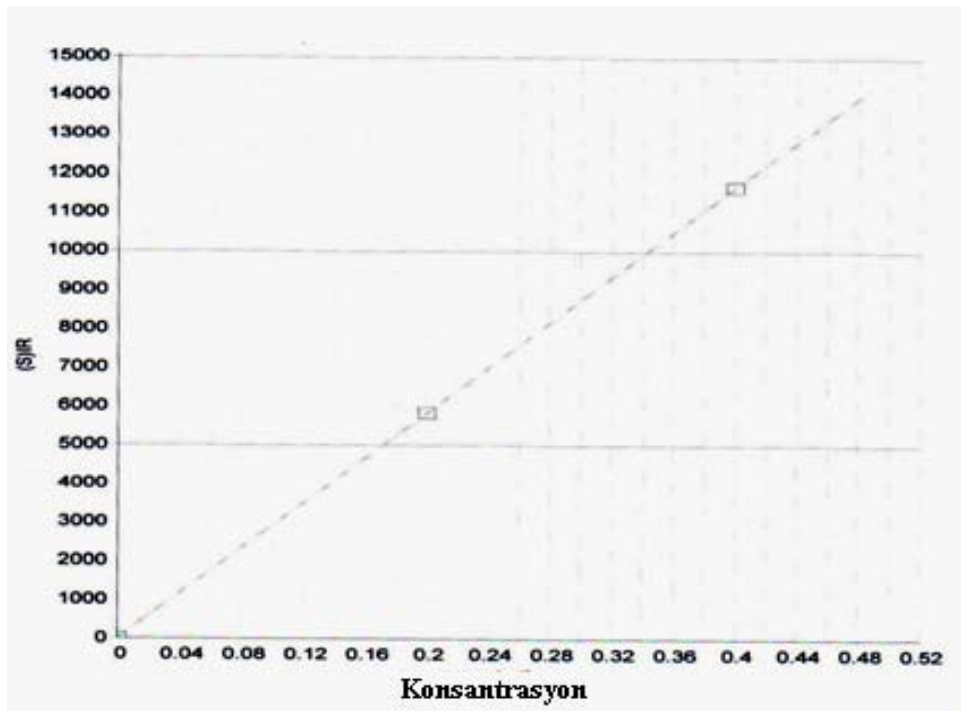
Metal	Standart-1	Standart-2
Zn	0,5 µg/ml	1 µg/ml
Cu	1 µg/ml	2 µg/ml
Cr	0,2 µg/ml	0,4 µg/ml



Şekil 3-1: Elde edilen Zn kalibrasyon grafiği.



Şekil 3-2: Elde edilen Cu kalibrasyon grafiği.



Şekil 3-3: Elde edilen Cr kalibrasyon grafiği.

3.6. İstatistiksel Analiz

Analizler sonunda elde edilen veriler, SPSS-17.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçülen parametrelerin karşılaştırılması One-Way ANOVA student t-testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Deneyisel olarak diabet oluşturulan tavşanlara ve kontrol gruplarına ait deney süresince haftalık ölçülen vücut ağırlıkları ve glikoz değerlerinin ortalamaları, kan, plazma ve intraoküler sıvı osmotik basınç değerleri, plazma ve intraoküler sıvı Zn, Cu ve Cr elementlerinin konsantrasyonları saptandı. Deney grubunda ölçülen değerler ile kontrol grubunun değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11 ve Şekil 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11’de verilmiştir.

4.1. Kan Glikoz Düzeyi ve Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deney süresince kontrol ve diabet gruplarına ait kan glikoz seviyeleri ve vücut ağırlıklarının değişimi takip edildi.

Deney başlangıcı ve sonunda kontrol ve diabet grubunun kan glikoz seviyeleri karşılaştırıldığında diabet grubunun değerlerinin istatistiksel olarak yüksek ($p<0,001$) olduğu tespit edildi (Tablo 4-1, Şekil 4-1).

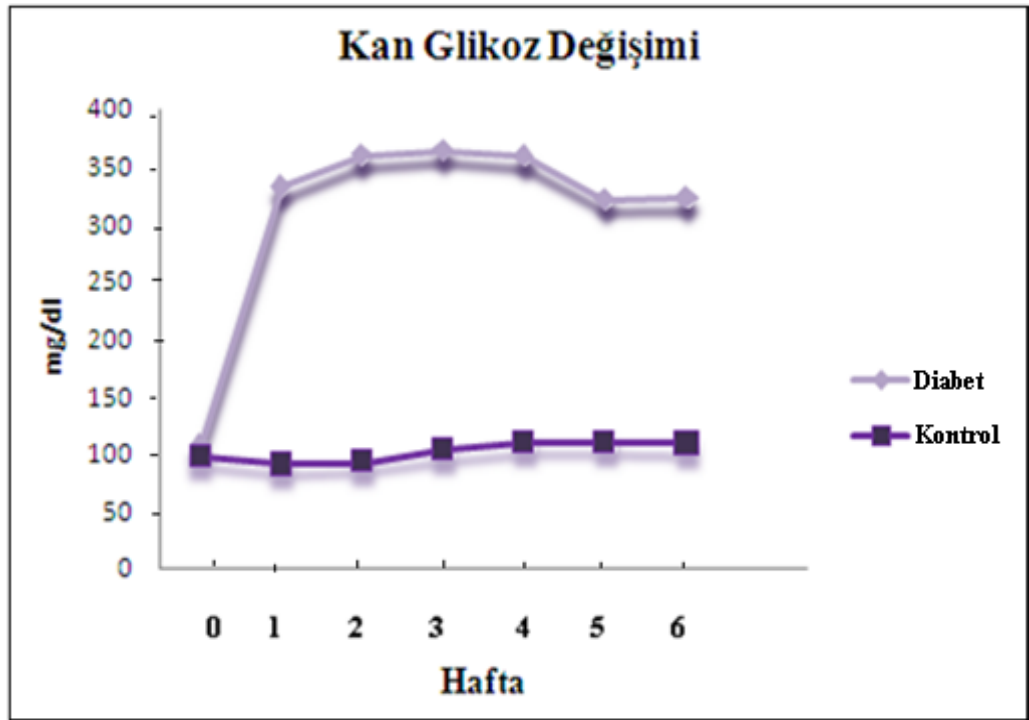
Kontrol grubunun deney süresince ortalama vücut ağırlığı önemli bir artış göstermezken, diabet grubunda ise anlamlı ($p<0,05$) azalma olduğu saptandı (Tablo 4-2, Şekil 4-2).

Kontrol ve diabet grubunun deney öncesi, deney süreci ve deney sonunda ölçülen kan glikoz değerlerinin ve vücut ağırlıklarının değişimi sırayla Tablo 4-1, 4-2 ve Şekil 4-1, 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Kontrol ve diabet grubuna ait kan glikoz değerlerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

GRUPLAR	BAŞLANGIÇ (mg/dl)	SON (mg/dl)
KONTROL (n=7)	98,5 $\pm$ 7,05	109,25 $\pm$ 6.69
DİABET (n=7)	332,75 $\pm$ 52,79***	323,75 $\pm$ 51,80***

(***) Kontrol ve diabet grubunun deney başlangıcı ve sonunda ortalama kan glikoz seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığını göstermektedir (***) $p < 0,001$).

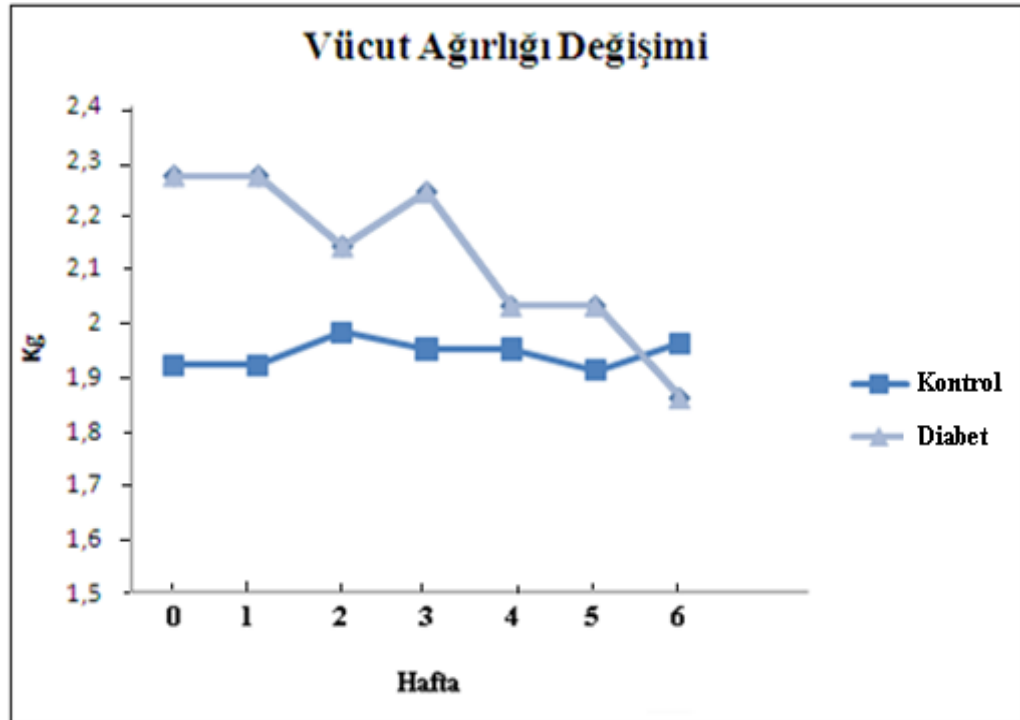


Şekil 4-1: Kontrol ve diabet grubunun deney süresince haftalık kan glikoz seviyesinin gösterilmesi.

Tablo 4-2: Kontrol ve diabet grubuna ait vücut ağırlığı değerlerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M ± SD).

GRUPLAR	BAŞLANGIÇ (kg)	SON (kg)
KONTROL (n=7)	1,92 ± 0,08	1,96 ± 0,07
DİABET (n=7)	2,27 ± 0,24	1,85 ± 0,32*

(*) Kontrol ve diabet grubunun deney başlangıcı ve sonunda vücut ağırlıklarının kendi içerisindeki istatistiksel anlamlılığını göstermektedir (* $p < 0,05$).



Şekil 4-2: Kontrol ve diabet grubunun deney süresince haftalık vücut ağırlığı değişiminin gösterilmesi.

4.2. Kan, Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Osmotik Basınç Seviyeleri

Alloksan Monohidrat (Sigma) ile deneysel olarak oluşturulan diabet grubu ve kontrol grubunun kan, plazma ve intraoküler sıvılarının (aköz hümör sıvı) osmotik basınç değerleri ölçüldü. Diabet grubunda ölçülen osmotik basınç değerlerinin kontrol grubunun osmotik basınç değerleri ile istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

Diabet grubu kanlarında ölçülen osmotik basınç değerlerinin ($331,87 \pm 25,10$ mOsm/kg) kontrol grubunun kan osmotik basınç seviyelerine ($296,28 \pm 6,92$ mOsm/kg) göre anlamlı ($p<0,01$) artışı saptandı (Tablo 4-3, Şekil 4-3).

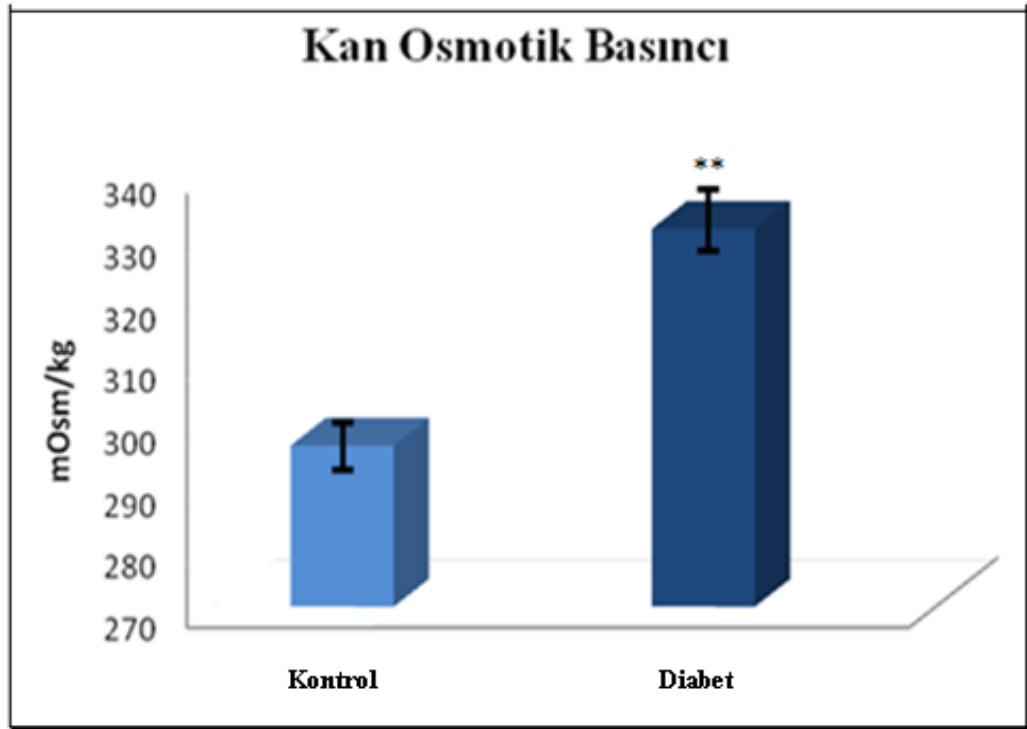
Plazmada ölçülen osmotik basınç değerleri kontrol grubunda $298,14 \pm 6,25$ mOsm/kg diabet grubunda $311,14 \pm 10,88$ mOsm/kg olarak ölçüldü. Kontrol grubu plazma osmotik basınç değerleri diabet grubunun plazma osmotik basınç seviyeleri ile karşılaştırıldığında diabet grubunda anlamlı ($p<0,001$) artış olduğu tespit edildi (Tablo 4-4, Şekil 4-4).

Diabet grubunda intraoküler sıvıda ölçülen osmotik basınç seviyeleri ile kontrol grubunda ölçülen osmotik basınç seviyeleri karşılaştırıldı. Diabet grubu intraoküler sıvı osmotik basınç seviyelerinin ($319,57 \pm 6,87$ mOsm/kg) kontrol grubuna göre ($292,42 \pm 6,72$ mOsm/kg) anlamlı ($p<0,001$) artış gösterdiği bulundu (Tablo 4-5, Şekil 4-5).

Tablo 4-3: Kontrol ve diabet grubunun kanlarında ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M ± SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
KAN OSMOTİK BASINCI (mOsm/kg)	296,28 ± 6,92	331,87 ± 25,1**

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir(** $p < 0,01$).



Şekil 4-3: Kontrol ve diabet grubu kan osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.

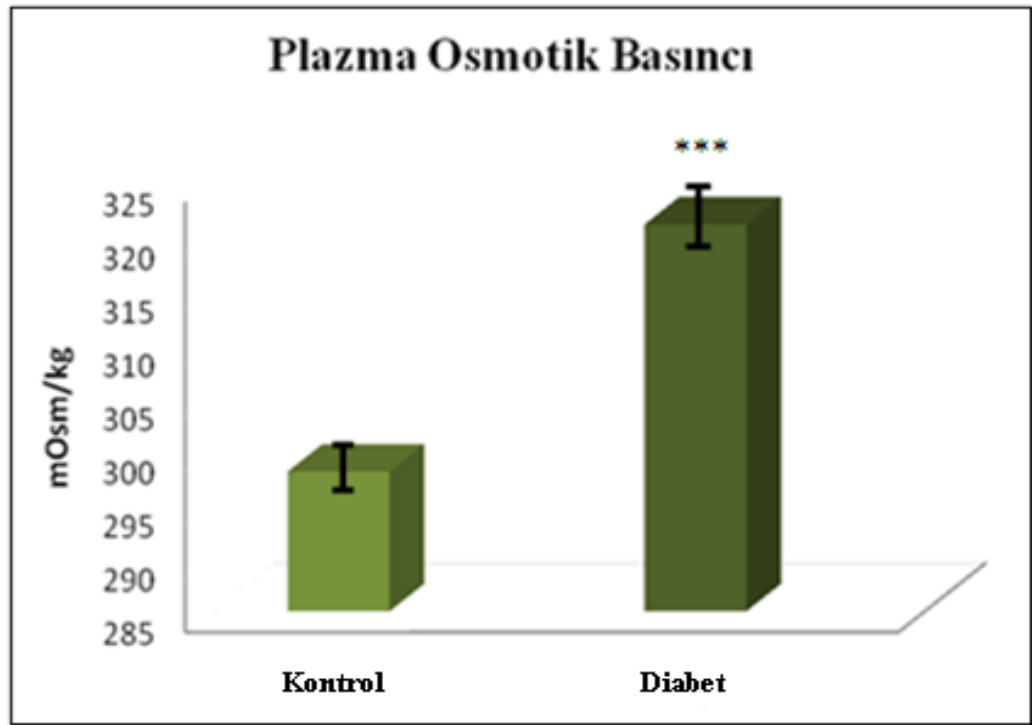
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,01$).

Tablo 4-4: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M ± SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
PLAZMA OSMOTİK BASINCI (mOsm/kg)	298,14 ± 6,25	321,14 ± 10,88***

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).



Şekil 4-4: Kontrol ve diabet grubu plazma osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.

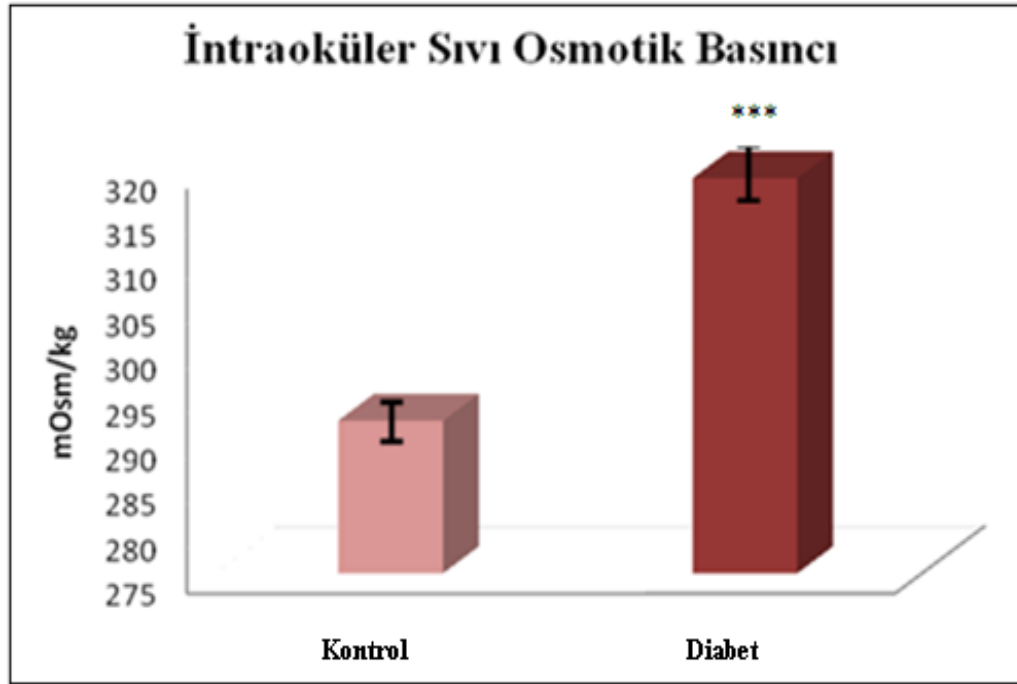
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).

Tablo 4-5: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında (aköz hümör sıvı) ölçülen osmotik basınç seviyelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
İNTRAOKÜLER SIVI OSMOTİK BASINCI (mOsm/kg)	292,42 $\pm$ 6,72	319,57 $\pm$ 6,87***

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).



Şekil 4-5: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında osmotik basınç seviyelerinin grafiksel gösterilmesi.

(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(***)Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).

4.3. Plazma ve İntraoküler (Aköz Hümör) Sıvılarında Eser Element Konsantrasyonları

Diabet ve kontrol grubunun plazma ve intraoküler sıvılarında (aköz hümör sıvı) Zn, Cu ve Cr elementlerinin konsantrasyonu ölçüldü. Diabet grubu plazma eser element değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında Zn ve Cu konsantrasyonlarının anlamlı olarak (sırası ile $p<0,01$ ve $p<0,001$) arttığı tespit edildi. (Tablo 4-6, 4-7 ve Şekil 4-6 ve 4-7). Diabette plazma Cr konsantrasyonunun ise istatistiksel olarak ($p<0,01$) azaldığı saptandı (Tablo 4-8, Şekil 4-8).

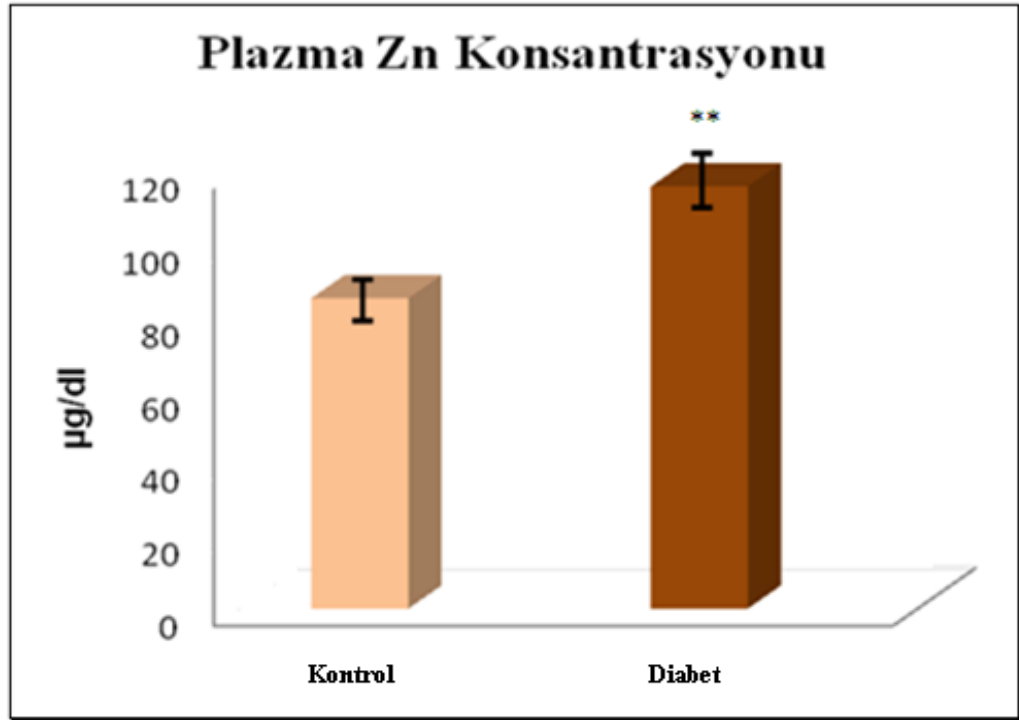
Diabet grubunda intraoküler sıvıda (aköz hümör sıvı) ölçülen Zn ve Cr seviyelerinin kontrollere göre anlamlı olarak (sırası $p<0,01$ ve $p<0,001$) azaldığı (Tablo 4-9, 4-11 ve Şekil 4-9 ve 4-11), Cu konsantrasyonunun ise anlamlı olarak ($p<0,001$) arttığı (Tablo 4-10, Şekil 4-10) bulundu.

Elde edilen veriler Tablo 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11 ve Şekil 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11’de verildi.

Tablo 4-6: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
ÇİNKO ($\mu\text{g/dl}$)	85,21 $\pm$ 13,73	115,89 $\pm$ 17,22**

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,01$).



Şekil 4-6: Kontrol ve diabet grubunun plazma Zn konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

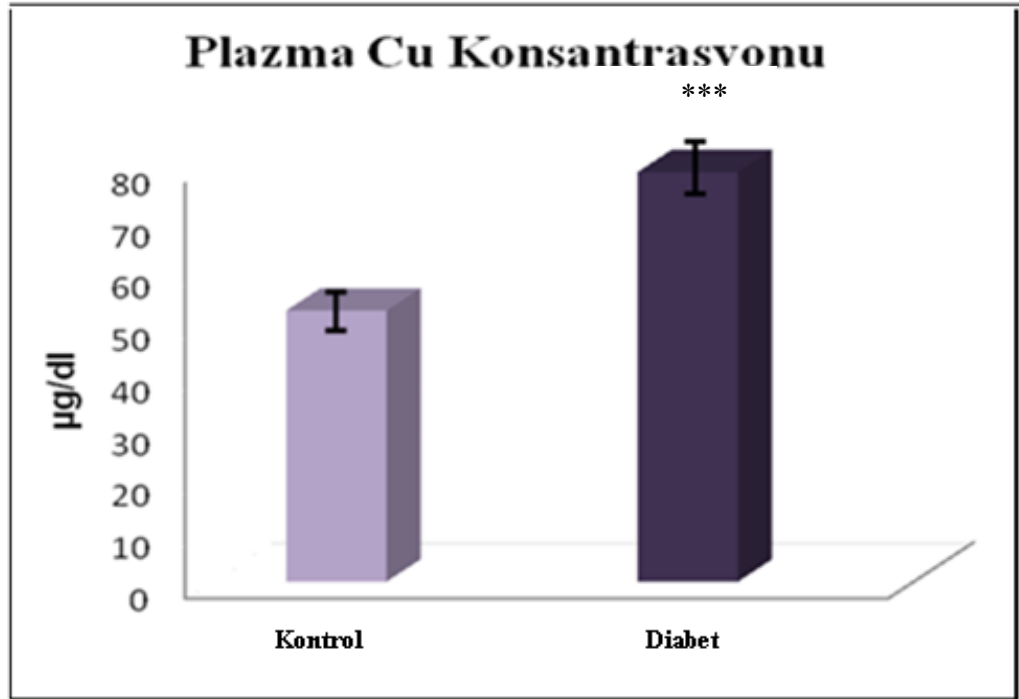
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,01$).

Tablo 4-7: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
BAKIR ($\mu\text{g/dl}$)	52,13 $\pm$ 10,30	78,77 $\pm$ 7,75***

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).



Şekil 4-7: Kontrol ve diabet grubunun plazma Cu konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

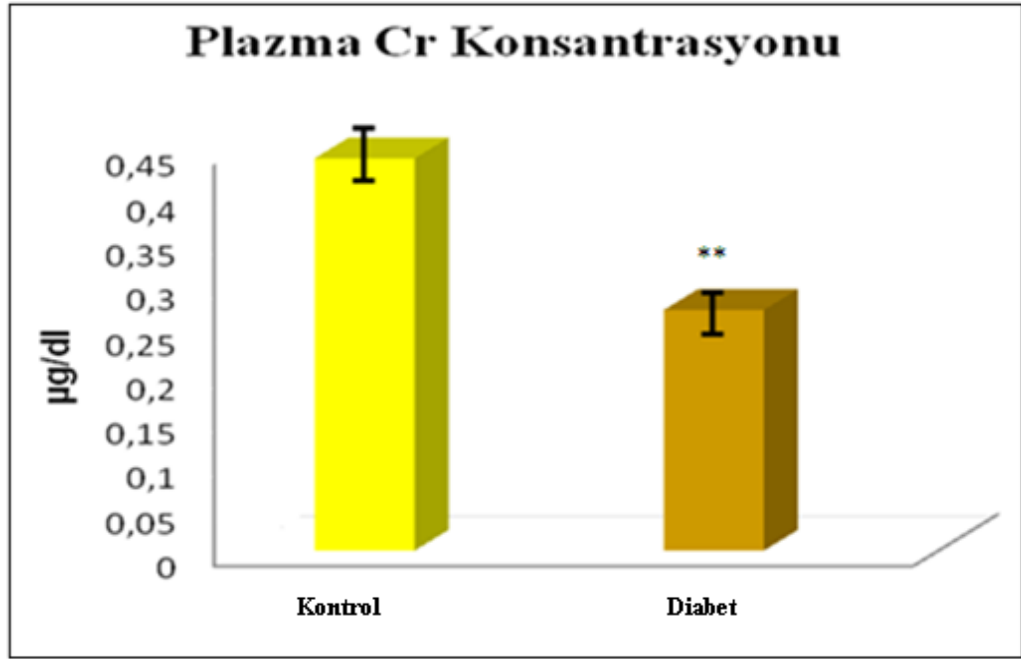
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).

Tablo 4-8: Kontrol ve diabet grubunun plazmalarında ölçülen Cr konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M ± SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
KROM (µg/dl)	0,44 ± 0,08	0,27 ± 0,09**

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir(**p<0,01).



Şekil 4-8: Kontrol ve diabet grubunun plazma Cr konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

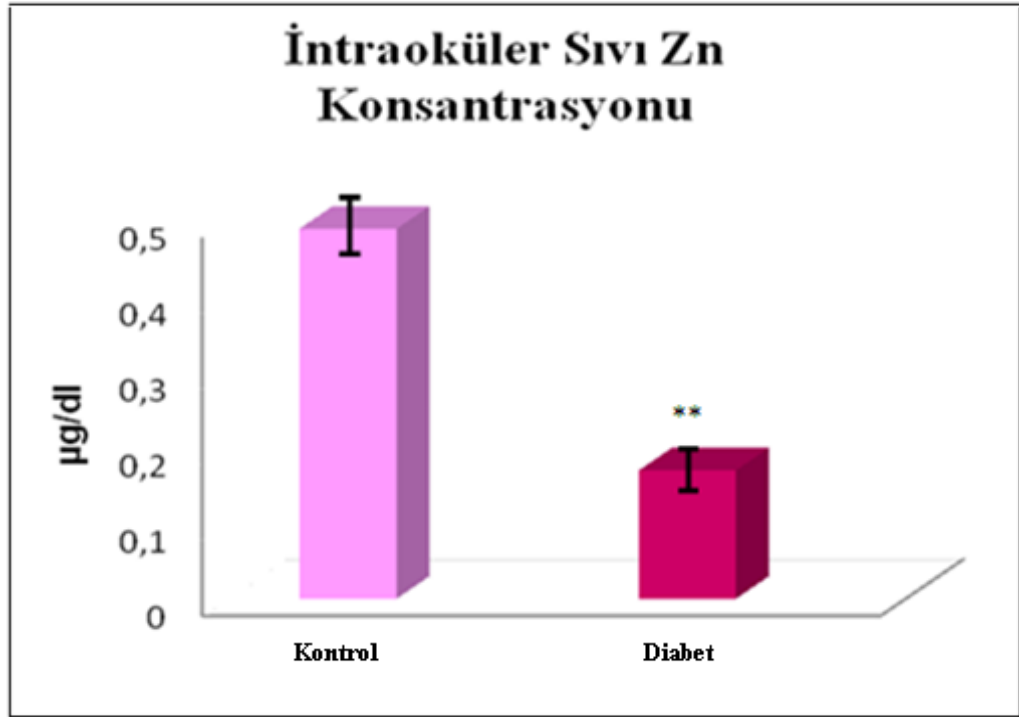
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (**p<0,01).

Tablo 4-9: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
ÇİNKO ($\mu\text{g/dl}$)	0,49 $\pm$ 0,29	0,17 $\pm$ 0,03**

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,01$).



Şekil 4-9: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Zn konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(**) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,01$).

Tablo 4-10: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
BAKIR ($\mu\text{g/dl}$)	7,08 $\pm$ 1,55	12,18 $\pm$ 2,58***

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).



Şekil 4-10: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Cu konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

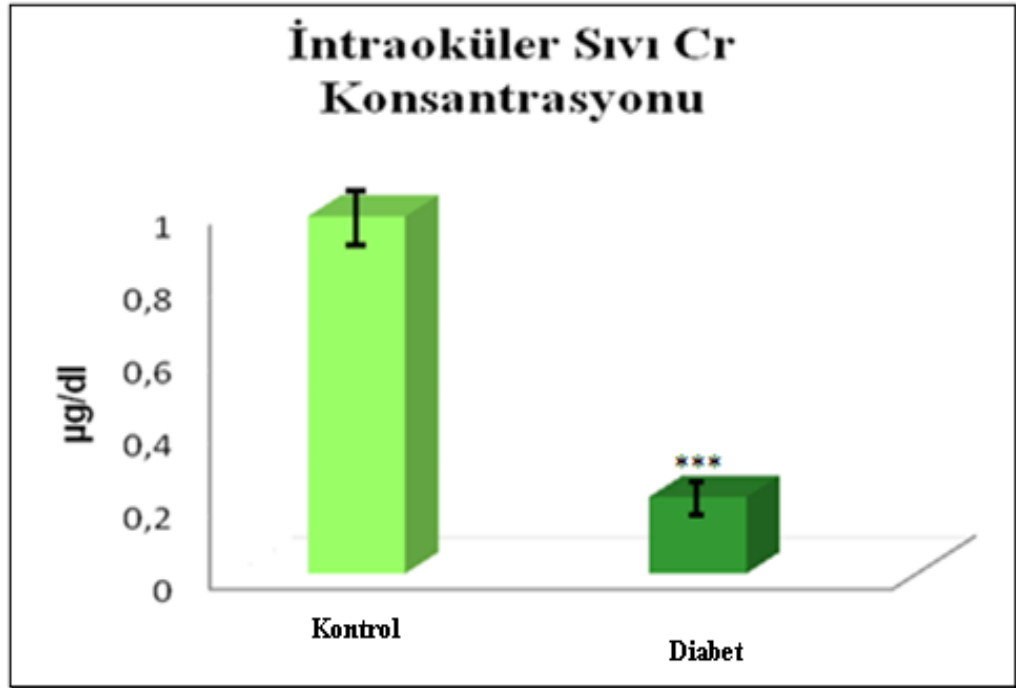
(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (***) $p < 0,001$).

Tablo 4-11: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında ölçülen Cr konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M $\pm$ SD).

PARAMETRE	KONTROL (n=7)	DİABET (n=7)
KROM ($\mu\text{g/dl}$)	$0,98 \pm 0,21$	$0,21 \pm 0,08^{***}$

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,001$).



Şekil 4-11: Kontrol ve diabet grubunun intraoküler sıvılarında Cr konsantrasyonlarının grafiksel gösterilmesi.

(Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.)

(***) Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (** $p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

Diabet, insülin sekresyonu yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmaya sebep olan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1,31). Kronik hiperglisemi, damarlarda ve sinir hücrelerinde hasarlar oluşturarak çoğu dokularda fonksiyonel bozukluklara yol açar (3,67). Diabette hipoglisemik ve hiperglisemik koma gibi akut komplikasyonların yanı sıra, diabetik retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler ve kardiyovasküler, serebrovasküler, aterosklerotik gibi kronik makrovasküler komplikasyonlar görülür. Diabetin ve komplikasyonlarının etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, ileri yaş, obezite, oksidatif hasar, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir (32,72).

Diabette ve diabetin patogeneğinde önemli olan eser elementlerin homeostazının da bozulduğu rapor edilmektedir (49). Özellikle, bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr), selenyum (Se), demir (Fe), magnezyum (Mg) ve mangan (Mn) gibi elementlerin glikoz metabolizmasında önemli etkilerinin olduğu bildirilmektedir (19,27,32). Bu elementlerin glikoz metabolizması ile ilgili metalloenzimlerin bileşeni veya kofaktörü olarak işlev gördüğü, antioksidan savunmada önemli olduğu, insülin duyarlılığını ve aktivasyonunu arttırdığı belirtilmektedir. Esansiyel elementlerin eksikliğinde, diabette etkili olan antioksidan savunma mekanizmasında ve glikoz toleransında bozukluklar gösterilmiştir (77). Diabette eser element seviyelerini araştıran çalışmalarda, eser element konsantrasyonunun değişiminin hiperglisemi sonucu olup olmadığı veya elementlerin eksikliğinin diabetin oluşmasına katkı sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır (76,77).

Canlı metabolizmasında çinkonun fonksiyonu, çinkonun metalloenzimler gibi pek çok enzimlerle etkileşimine dayanır (76,81). Çinko insülin sentezi, depolanması ve sekresyonu için gereklidir (21,77). Memelilerin çoğunda insülin ve çinko birlikte pankreas beta hücrelerinde depolanır. Bundan dolayı insülinin çinko ile birlikte sekrete edilmesi olasıdır. İmmün sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinen çinko diabette görülen immün sistem fonksiyon bozukluğu ile de ilgili olabilir. Diabetin çinko homeostazını pek çok yollarla etkilediği bildirilmektedir (31). Diabette görülen çinko eksikliğinin hiperglisemiden veya bozulmuş çinko absorpsiyonundan

kaynaklanabileceği rapor edilmiştir. Diabetik hastalarda olduğu gibi diabetik hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda da idrarla Zn atılımının arttığı belirtilmektedir (27,79,92).

Bakır, pekçok enzimin inorganik bileşeni olarak metabolizmada fizyolojik fonksiyonu olan bir eser element olup diabette plazma ve değişik dokularda Cu konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir. Bakır, SOD, sitokrom c oksidaz, tirozin gibi çeşitli enzimlerin düzenlenmesi için esansiyeldir (5,27). Ayrıca, Cu birikimi, oksidatif hasardan sorumlu olabilir. Redoks siklusunda reaktif oksijen türlerinin oluşumu görülür; özellikle hidroksil radikallerinin oluşumu ile gerçekleşen Fenton reaksiyonunda Cu elementinin katalitik fonksiyonundan bahsedilmektedir (26). Bazı araştırmacılar hiperglisemi sonucu bakırın glikalize olmuş proteinlere bağlandığını, dolayısıyla bu proteinlerin diabetik hastalarda vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynadığını bildirilmektedir (55). Ayrıca diabetik retinopati, hipertansiyon ve makrovasküler hastalığı olan diabetli hastalarda bakır plazma konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (19).

Krom, normal karbonhidrat ve lipid metabolizması için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Kan glikoz metabolizmasının kontrolünde önemli olan Cr insülin reseptörünü inhibe eden fosfotirozin fosfatazı inhibe ederek insülin reseptörünü aktive eder (49). Diabetin patogenezinde insülin hormonunun reseptör ile ilişkisinde insülinin etkinliğini arttıran Cr^{+3} , glikoz tolerans faktörünün (GTF) yapısına katılır. GTF glikoz kullanımı, lipid metabolizması ve insülin reseptör duyarlılığı için gereklidir (94,101). GTF yapısındaki kromun sülfidril bağlarının kurulmasını başlatarak, insülinin dokulardaki reseptörlerine bağlanmasını sağladığı bildirilmiştir. Krom eksikliğinde, dokuların insülin direncinin arttığı belirtilmektedir (82,100). Glikoz metabolizmasını etkileyen kromun diabette aşırı sekresyonu veya bozulan absorpsiyonundan dolayı krom metabolizmasının değiştiği rapor edilmektedir (18). Diabetli hastalarda kan, saç ve tırnak dokularında bulunan Cr seviyesindeki azalmanın diabet ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (76).

İntraoküler sıvı aköz ve vitröz hümör olmak üzere iki kısımdan oluşur. Aköz hümör sıvı saydam yapısı ile görmeye katkı sağlamanın yanı sıra, lens ve korneanın beslenmesini, arteriyor segment ile damarsız yapılardan metabolitlerin, toksik materyallerin uzaklaştırılmasını ve oluşturduğu basınç ile gözün doku bütünlüğünün korunmasını sağlar (5,15). Aköz hümör akışı sağlıklı göz için kritik önem taşır. Normal

göz içi basıncı, ön ve arka kamarayı dolduran aköz hümörün kornea ve skleraya karşı oluşturduğu basınçtır (5,6). Normal şartlarda göz içi basıncını oluşturan aköz hümör sıvı üretimi ile dışa akımı arasında sabit bir denge vardır ve sağlıklı bireylerde bu basıncın dengede tutulması gerekmektedir. Temel olarak aköz hümör sıvısı üretimi, siliyer cisimde yer alan kapillerden stromaya pasif ultrafiltrasyon ile plazma geçişi ve bunu takiben siliyer epitel hücrelerinden arka kamaraya aktif sekresyon ile gerçekleşir (7,15). Aköz hümör üretimi, dışa akım kolaylığı ve uveaskleral akım ve episkleral venöz basınca bağlıdır. Bu üretim göze giren ve gözden çıkan aköz hümör oranı ile dengede tutulur (40,83).

Plazma ile karşılaştırıldığında aköz hümör daha düşük pH'a sahiptir ve daha hipertoniktir. Aköz hümörde askorbik asit daha yüksek düzeyde iken protein düzeyi plazmaya göre daha düşüktür. Aköz hümördeki klor düzeyi plazma düzeyinden daha yüksektir (6,7,40). Ancak bikarbonat düzeyi aköz hümörde daha düşüktür. Aminoasitler de biyokimyasal yapılarına göre değişik konsantrasyonlarda bulunurlar. Pirüvat, laktat ve askorbik asit düzeyi plazma düzeyinden yüksektir. Özellikle askorbik asit aktif olarak salgılanmaktadır. Aköz hümördeki CO₂ düzeyi ise plazmadan düşüktür. Glikoz ve oksijen lens, vitröz ve yüksek metabolizma hızı olan kornea tarafından tüketildikleri için düzeyleri plazma düzeyinin altındadır (5,6).

Bakır ve çinko gibi eser elementler oküler dokularda bazı enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (29,30,55). Çinko içeren bir polipeptid olan karbonik anhidraz enziminin aköz hümör sekresyonu ile ilgili olduğu rapor edilmektedir. Bu konuda az sayıda çalışma olmasına rağmen, karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile aköz hümör üretiminin azalacağı bildirilmektedir (106,107).

Çeşitli mekanizmalarla hücre metabolizmasını etkileyen çinko, normal oküler fonksiyonların sürdürülmesinde önemli rol oynar. Retina ve koroid başta olmak üzere siliyer cisim, iris, optik sinir, sklera, kornea ve lensde yüksek konsantrasyonda çinko bulunur. Çinko eksikliğinde görme ile ilgili bozukluklar ve bazı dejeneratif retinal hastalıkların gelişebileceği tespit edilmiştir (89,107,108).

Diabet ve komplikasyonlarında önemli olan elementlerin metabolizmasındaki değişimler tartışmalıdır. Araştırmamızda deneysel olarak oluşturduğumuz diabetik tavşan modelinin plazma ve intraoküler sıvılarında eser element seviyelerini araştırdık.

Çalışmamızda deney gruplarının plazma Zn değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış ($p<0,01$) olduğu bulundu. Deney gruplarının plazma Cr

seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,01$) azaldığı görüldü. Plazma Cu değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) artış saptandı.

Zargar ve ark. (96) diabetik hastaların plazmalarında Cu seviyesinin arttığını, ancak Zn ve Mg seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığını rapor etmişlerdir.

Flores ve ark. (32) tarafından diabetli kişilerin serumlarında ölçülen Cu konsantrasyonunun arttığı, Cr'un azaldığı, Zn miktarında ise önemli bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Diabetli bireylerin plazmalarında ölçülen Cu ve Zn seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak arttığı Kruse-Jarres ve ark. (22) tarafından saptanmıştır.

STZ-diabetik hayvan modellerinde plazmada Zn ve Cu konsantrasyonunun kontrollere göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (87).

Viktorinova ve ark. (26) diabetik hastalarda Cu, Zn ve Mg elementlerinin metabolizmasının değiştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada plazmada ölçülen Cu seviyesinin arttığı, Zn ve Mg seviyesinin sağlıklı bireylere göre azaldığı belirtilmektedir.

Diğer yandan yukarıda belirtilen araştırma sonuçlarının aksine bazı araştırmacılar Cu ve Zn seviyelerinin plazma ve kanda azaldığını belirtmektedirler. Marjani ve ark. (76) diabetik hastaların plazmalarında Zn seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Mümtaz ve ark. (18) da diabetik hastaların kanlarında Cu ve Zn konsantrasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir.

Belirtilen pek çok çalışma sonuçları ile araştırma bulgularımızdaki diabetik modelde ölçtüğümüz eser element değişimlerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ölçtüğümüz elementler pek çok doku ve vücut sıvılarında araştırılmış olmasına rağmen, bu elementler aköz hümor sıvıda çok az çalışılmıştır.

Bu amaçla, çalışmamızda her iki grupta intraoküler sıvıda ölçülen Cu konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) arttığı saptandı. Ayrıca ölçülen Zn ve Cr konsantrasyonlarının ise anlamlı olarak azaldığı (sırası ile $p<0,01$ ve $p<0,001$) bulundu.

Yaşlılığa bağlı kataraktlı hastaların aköz hümor sıvısında ölçülen Zn miktarının serum Zn miktarından daha az olduğu belirtilmektedir (108).

Glokomlu ve kataraktlı hastaların aköz hümor sıvısında yapılan element araştırmalarında bizim çalışmamızla da uyumlu olarak Cu konsantrasyonunun arttığı, Zn konsantrasyonunun azaldığı belirtilmektedir (55).

Yaşlılığa bağlı oluşan kataraktlı hastaların lenslerinde Zn seviyesinde bir artış olduğu bazı çalışmalarda belirtilmektedir. Gündüz ve ark. (30) diabete bağlı gelişen kataraktta lens Zn seviyesinin sadece yaşlılığa bağlı gelişen kataraktlılardan daha yüksek olduğunu belirtmektedirler. Bununla birlikte, Aydın ve ark. (27) diabetik ve diabete bağlı olmayan kataraktlı bireylerinkinde anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Aydın ve ark. (27) diabetik hastaların aköz hümör sıvısında ölçtükleri Cu, Zn seviyelerinin kontrollere göre anlamlı bir değişim göstermediğini bildirmektedirler.

Cumurcu ve ark. (106) diabetli hastaların serum ve aköz hümör sıvılarında Cr konsantrasyonlarının çalışmamızla uyumlu olarak her ikisinde de azaldığını belirtmektedirler.

Toker ve ark (58) diabetik retinopatisi olan bireylerin serum Zn konsantrasyonlarının kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim göstermediğini tespit etmişlerdir.

Diabetli hastalarda aköz hümör sıvıda Cu artışının, diabete bağlı kan-aköz bariyerinin bozulmasının bir sonucu olduğu söylenebilir. Diabete bağlı vasküler geçirgenliğin artması da Cu'nın aköz hümör sıvıya geçişini etkileyebilir. Ayrıca hiperglisemiye bağlı dokulardaki Cu içeren enzimlerden Cu'nın serbestleşmesi de plazma ve aköz hümörde bu elementin artışına neden olduğu söylenebilir.

Diabette plazmada artmış olan Cu seviyesinin sistemik sirkülasyondan mikrovasküler bozukluğa bağlı olarak aköz hümöre geçmesinden dolayı da olması muhtemeldir.

Araştırmamızda eser element ölçümleri ile birlikte her iki grubun kan, plazma ve aköz hümör sıvılarında osmotik basınç ölçümleri ve değerlendirmeleri yapıldı. Bu değerlendirme sonucu diabetli grubun kan, plazma ve intraoküler sıvılarında osmotik basıncının kontrole göre anlamlı (sırası ile $p<0,01$ $p<0,001$ $p<0,001$) arttığı görüldü.

Fizyolojik koşullar altında ekstrasellüler sıvıların osmotik basıncı dengede tutulmasına rağmen, intrasellüler sıvıda ise hücrel ürünlerin ekzositoz ile atılımı, iyonların gradyentine bağlı transferiyle ve besin alımı ile ilgili olan geçici ve lokal osmotik mikrogradyentlerinin oluşumu ile düzenlenir (13).

Plazma osmotik basıncı gıda ile alınan sıvı ve elektrolitlere ek olarak, terleme, diürez, gastrointestinal kayıplar, geri emilim ve atılım gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (15,61).

Diabette protein ve aminoasit metabolizmasının bozulduğu, plazmada çeşitli aminoasitlerin seviyesinin arttığı ve bundan dolayı plazma osmotik basıncının arttığı tespit edilmiştir (17).

Hiperglisemide iyon homeostazının bozulmasına bağlı olarak, plazma osmotik basıncının arttığı belirtilmiştir (21).

Osmotik dengede, alınan besin ve değişen iyon konsantrasyonlarının önemli yer tuttuğu bilinmektedir.

Bazı klinik çalışmalarda, lenslerdeki element konsantrasyonlarının değişimleri araştırılmasına rağmen, bu elementlerin aköz hümör sıvıda, lens ve plazmadaki miktarlarının diabet ve diabet olmayan hastalarda karşılaştırmalı olarak değerlendiren çalışmalar oldukça az yapılmıştır.

Lensin, bütün esansiyel besinlerini aköz hümör sıvıdan aldığı bilinmektedir. Bu nedenle, eser elementlerin gözde katarakt oluşumundaki rolü ve önemi pek çok araştırmacı tarafından araştırılmaktadır. Katarakt dokusunda Cu, Zn, Mg ve bunun gibi pek çok eser elementin konsantrasyonunun anlamlı olarak değişimi tespit edildiği için bu elementlerin katarakt oluşumuna katkısı olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda ölçülen eser element ve osmotik basınç değerleri birlikte değerlendirildiğinde;

- ❖ Araştırmamızda çeşitli çalışmalarda olduğu gibi diabetin eser element metabolizmasını değiştirdiği gösterildi.
- ❖ Ayrıca diabetin aköz hümör sıvıdaki eser element metabolizmasını etkilediği bulundu.
- ❖ Plazma ve aköz hümör sıvıda osmotik basıncın da arttığı tespit edildi.
- ❖ Diabete bağlı olarak eser element homeostazının bozulmasının osmotik basıncı etkilediğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda Alloksan uygulayarak oluşturduğumuz diabetik hayvan modelinde plazmada ve aköz hümör sıvıda Cu birikiminin osmotik basıncın artmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Diabete bağlı bu değişimlerin çeşitli komplikasyonlarda etkili olması olasıdır. Özellikle, diğer doku ve organlarda olduğu gibi aköz hümör sıvıda element değişiminin oksidatif dengeyi etkileyebileceğinden, dolayısıyla başta katarakt oluşumu gibi çeşitli hastalıklara sebep olabilir. Ayrıca, aköz hümör sıvıda diabete bağlı osmotik basınç

değişimi, bu sıvının akış dengesini bozacağından glokom gibi komplikasyonların gelişiminde etkisi olabilir.

- ❖ Ölçtüğümüz parametrelere bağlı gözde oluşabilecek bu değişimler düşünüldüğünde bu tür çalışmaların farklı diabetik hayvan modellerinde karşılaştırmalı olarak yapılmasının diabet ve diabetin komplikasyonlarının değerlendirilmesinde yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kuzuya T., Nakagawa S. Report of committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002; 55: 65-85.
2. Skelly A.H. Type 2 diabetes mellitus. *Nurs Clin N Am*. 2006; 41: 531-547.
3. Zhiheng H., Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004; 33: 215-238.
4. Seif M.A.A., Youssef A.A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 346: 161-170.
5. Kocabıyık Ö., Fakoemülsifikasyon ve katlanabilir göz içi lensi implantasyonunun göz içi basıncı ve dışa akım kolaylığına etkisi. *Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2005.
6. Topçu M. Psödoeksfolyatif glokomlu hastalarda latanoprost ve timolol/dorzolamid kombinasyonunun etkilerinin karşılaştırılması. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2005.
7. Fırat G.B., Sorunsuz fakoemülsifikasyon ve göz içi lens yerleştirilmesi uygulanarak katarakt cerrahisi yapılan olgularda ön segment parametreleri değişimlerinin pentacam-scheimflug yöntemi ile değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, Malatya, 2008.
8. Abdulrahman A., Alghadyan M.D. Diabetic retinopathy-an update. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2011; 10: 1-9.

9. Tumosa N. Eye disease and the older diabetic. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24: 515-527.
10. Goldenberger E. *Primer of Water, Electrolyte and Acid-Base Syndromes: The extracellular water*. 3rd ed. Philadelphia; Lea and Febiger, 1965; 19-37.
11. Rose B.D. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. Water and electrolyte*. McGraw-Hill, Newyork, 1977; 2-41.
12. Gougerot L., Herszberg B. *Elements De Biophysique Et De Physique Medicale*. Paris, 1966.
13. Morales H.P., Lezama R.A. Mechanism of cell volume regulation in hypo-osmolality. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119(7): 4-11.
14. Shutskaya Z.V., Shakhmatova E.I. The role of the kidneys in the regulation of osmoality and concentrations of cations in the blood serum in hyperglycemia. *Human Physiology*. 2008; 34(5): 601-607.
15. Kiil F. Kinetic model of osmosis through semi-permeable and solute-permeable membranes. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177: 107-117.
16. Granda T.G., Velasco A. Variations and interrelation between vasopressin and plasma osmolality in diabetic rats with insulin treatment. *Life Sciences*. 1998; 63(5): 1305-1313.
17. Schmitt F., Bresson J.L. Influence of plasma amino acid level on vasopressin secretion. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 352-361.
18. Mümtaz M., Mukhtar N. Alteration of blood trace elements and electrolytes in diabetes. *JKAU*. 2002; 14: 65-71.

19. Hardzynski C. Diabetes and trace elements. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1999; 12: 367-374.
20. Akhuemokhan K.I., Eregie A. Trace mineral status and glycaemic control in Ngerians with type 2 diabetes. *African Journal of Diabetes Medicine*. 2010; 20-22.
21. Nourmohammadi I., Kochehi I. Zinc, copper, chromium, manganese and magnesium levels in serum and hair of insulin-dependent diabetics. *Archive of SID*. 2005; 2-5.
22. Jarres J.D.K., R  kgauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J. Trace Elements Med. Biol*. 2000; 14: 21-27.
23. Geyikli   ., Bayıl S. Kromun ins  lin duyarlılığı ile ilişkisi. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2008; 14: 59-63.
24. Mahdi G.S. Chromium in health and disease. *Kuwait Medical Journal*. 2004; 36(1): 55-58.
25. Kurtul N. Tip 2 Diabetes mellituslularda serum   inko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2007; 7-12.
26. Viktorinova A., Toserova E. Altered metabolism of copper, zinc and magnesium is associated with increase levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2009; 58: 1477-1482.
27. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*, The nervous system: B. The special senses, 11ed. Pennsylvania; 2006.
28. Cruciani F., Moramarco A. Evaluation of aqueous humour of experimental rabbits after induced opacity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004; 18: 141-147.

29. Çekiç O., Bardak Y. Nickel, chromium, manganese, iron and aluminum levels in human cataractous and normal lens. *Ophthalmic Res.* 1999; 31: 332-336.
30. Gündüz G., Gündüz F. Levels of zinc and magnesium in senile and diabetic senile cataractous lenses. *Biological Trace Element Research.* 2003; 195: 107-112.
31. Düzgüner V., Kaya S. Effect of zinc the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan induced diabetic rabbits. *Free Radical & Medicine.* 2007; 42: 1481-1486.
32. Flores C.R., Puga M.P. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2011; 91: 333-341.
33. Östenson C.G. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand.* 2001; 171: 241-247.
34. Yalçın G.S. Yeni tespit tip 2 diabetes mellituslu hastalarda pankreas beta hücre rezervinin değerlendirilmesi. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2004.
35. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu*, İstanbul, 1997; 9-18.
36. İlkova H. Tip II diabetin etyopatogenezi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu*, İstanbul, 1997; 29-34.
37. Quinn L. Mechanism in the development of type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs.* 2002; 16(2): 1-16.

38. Muoio D.M., Newgard C.B. Molecular and metabolic mechanism of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Publishing Group*. 2008; 9: 193- 205.
39. Düzgüner V. Deneysel olarak diabet oluşturulan tavşanlarda çinkonun lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine etkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Vet) AD, Yüksek Lisans Tezi*, Hatay, 2005.
40. Elbay A. Aplanasyon tonometreleri ile elde edilen göz içi basıncı değerlerinin güvenilirliğinin önemi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Göz Kliniği, Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2008.
41. http://en.wikipedia.org/wiki/File:BioE_Diagram_2.svg. (08.06.2011)
42. Güngör N., Hannon T. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete Picture to date. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52: 1579-1609.
43. Kılıç D. Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kanda krom düzeyinin belirlenmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Tıbbi Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2008.
44. Kazi .T.G., Afridi H.I. Copper, chromium, manganese, iron, nickel and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patient. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 122: 1-18.
45. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *American Institute of Nutrition*. 1992; 626-633.
46. Ramirez L.Y.M., Richards R.T. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39: 625-640.

47. Tunçdemir M. STZ- diabetik sıçanlarda ACE inhibitörü ve angiotensin reseptör blokerlerinin böbrek dokusunda Cluster'in ve apoptoz üzerine etkileri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Doktora Tezi*, İstanbul, 2006.
48. Delaney M.F., Zisman A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. 2000; 29(4): 683-8-317.
49. Romero F.G., Moran M.R. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium and antioxidants. *Archives of Medical Research*. 2005; 36: 250-257.
50. Sapieha P., Hamel D. Proliferative retinopathies: angiogenesis that blinds. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010; 42: 5-12.
51. Keith L. Moore. *Clinically Oriented Anatomy, The orbit*. 5th, Baltimore; Williams and Wilkins, 1992; 714-718.
52. Lane J., Larson L. Intraocular pressure and aqueous humor flow during a euglycemic-hyperinsulinemic clamp in patients with type 1 diabetes and microvasculae complications. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10(9): 2-8.
53. <http://www.gozkusurlari.com/4ga.php>. 05.06.2011
54. Durukan H. Diabetik retinopati göz içi basıncı ilişkileri. GATA Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1995.
55. Akyol N., Değer O. Aqueous humor and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *British Journal of Ophthalmology*. 1990; 74: 661-662.
56. Gardner T.W., Antonetti D.A. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Survey of Ophthalmology*. 2002; 47(2): 253-261.

57. Hermans M.P., Ahn S.A. Statin therapy and cataract in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2011; 37: 139-143.
58. Toker M.İ., Özkan M.H. Diabetik retinopati ve serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 23(3): 155-159.
59. Patel V., Rassam S. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ*. 1992; 305: 678-683.
60. Yoshida A., Ishiko S. Permeability of the blood-ocular barrier in adolescent and adult diabetic patients. *British Journal of Ophthalmology*. 1993; 77: 158-161.
61. PEHLİVAN, F. *Biyofizik*. 2. Baskı. Ankara; Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1997.
62. Terzioğlu M., Yiğit G. *Fizyoloji Ders Kitabı*. İstanbul; İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1997.
63. Kiil F. Kinetic model of osmosis through semi-permeable and solute-permeable membranes. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177: 107-117.
64. Dufour R. Osmometry. *American Association for Clinical Chemistry Meeting*. 1993; 1-15.
65. Lord R.C.C. Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad Med J*. 1999; 75: 67-73.
66. Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 84-89.
67. Debnam E.S. Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery*. 2008; 26(3) : 81-85.
68. Bayramlı D.D. Normovolemik koyunlarda %7.2 sodyum klorür +%6 dekstran 70 solüsyonunun infüzyon hızının plazma osmolalitesi ve elektrolit konsantrasyonları

üzerine etkisi. A.M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2007.

69. Kamol K., Ishibashi M. Interaction of osmotic and nonosmotic stimuli in regulation of vasopressin secretion in hypoosmolar state of man. *Endocrine Journal*. 1997; 44(2): 311-317.

70. Yibchok S., Ehab A. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regulatory Peptides*. 2004; 122: 157-162.

71. Cath T.Y., Childress A.E. Forward osmosis: principles, applications and recent developments. *Journal of Membrane Science*. 2006; 281: 70-87.

72. KNAUER, K-7400 Semimicro Osmometer, User Manual / Handbuch. V3707, 2007.

73. Kersten J.R., Toller W.G. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin and osmolality. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: 1218-1224.

74. Zheng Y., Li X.K. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin*. 2008; 318(1-2): 135-145.

75. Anderson R.A., Roussel A.M. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001; 20(3): 212-218.

76. Marjani A. Plasma zinc and magnesium levels in type 2 diabetic patients in Gorgan City. *J. Med. Sci*. 2006; 6(6): 1029-1032.

77. Nsonwu A.C., Usoro C.A.O. Glycemic control and serum and urine levels of zinc magnesium in diabetics in Calabar, Nigeria. 2006; 5(1): 75-78.

78. Nsonwu A.C., Usoro C.A.O. Influence of age, gender and duration of diabetes on serum and urine levels of zinc, magnesium, selenium and chromium in type 2 diabetics in Calabar, Nigeria. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2006; 31(3): 107-114.
79. Salgueiro M.J., Krebs N. Zinc and diabetes mellitus Is there a need of zinc supplementation in diabetes mellitus patients?. *Biological Trace Element Research*. 2001; 81: 215-226.
80. Pastacı N. Diyet ile alınan çinkonun metallothionein seviyesine etkisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD, Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2010.
81. Salgueiro M.T., Zubilliga B.M. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition Research*. 2000; 20(5): 737-755.
82. Krejpcio Z. Essentiality of chromium for human nutrition and health. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2001; 10(6): 399-404.
83. Özçelik D. Bakır, Çinko, Kurşun ve Kadmiyum Katkılı Besinlerle Beslenen Civcivlerin Kan, Serum ve Değişik Dokularındaki Eser Element Konsantrasyonlarının Ölçülmesi ve Besi Performansına Etkilerinin Saptanması. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD, Doktora Tezi*, İstanbul, 1998.
84. Sekler I., Sensi S.L. Mechanism and Regulation of cellular zinc transport. *Mol Med*. 2007; 13(7-8): 337-343.
85. Stefanidou M., Maravelias C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol*. 2006; 80: 1-9.
86. Failla M.L., Kiser R.A. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. *JN The Journal of Nutrition*. 1981; 111: 1900-1909.

87. Lau A.L., Failla M.A. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *JN The Journal of Nutrition*. 1984; 114: 224-233.
88. Ugвуја E.I., Akubugwo E.I. Plasma copper and zinc in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2010; 9(9): 861-864.
89. Grahn B.H., Paterson P.G. Zinc and the eye. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001; 20(2): 106-118.
90. Retnam V.J., Bhandarkar S.D. Trace elements in diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 1981; 27(3): 129-32.
91. Roussel A.M., Kerkeni A. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003; 22(4): 316-321.
92. Chimienti F., Favier A. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biometals*. 2005; 18:313-317.
93. Chausmer A.B. Zinc insulin and diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998; 17(2): 109-115.
94. Polat E. Tip 2 diabette plazma ve eritrositlerde krom, çinko, bakır ve magnezyum seviyelerinin açlık kan şekeri, insülin ve HbA_{1c} ile karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya AD, Yüksek Lisans Tezi*, Erzurum, 2010.
95. Turnlund J.R. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 960-964.
96. Zargar A.H., Shah N.A. Copper, zinc and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 1998;74: 665-668.

97. Evliyaoğlu O., Kebapçılar L. Correlations of serum Cu²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺ and HbA1c in type 2 and type 2 diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2004; 2: 75-79.
98. Vinson J.A., Bose P. The effect of a high chromium yeast on the blood glucose control and blood lipids of normal and diabetic human subjects. *Nutritional Reports International*. 1984; 30(4): 245-253.
99. William T., Cefalu M.D. Role of chromium in human health and diabet. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 2741-2751.
100. Krejpcio Z. Essentiality of chromium for human nutrition and health. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2001; 10(6): 399-404.
101. Büyükleblebici O. Streptozotosin ile deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Ankara, 2009.
102. Anderson R.A. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2000; 26: 22-27.
103. Yörük O. Ergene havzasında yetiştirilen ayçiçek bitkisinde (*Helianthus annuus* L.) bazı eser element içeriklerinin ICP-OES ile tayini. *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. Edirne, 2008.
104. Yiğenoğlu A. Eser element tayini ile ban otu bitkisinin yetiştigi bölgenin tahmini. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 2007.
105. CETAC Expanding The Scope of Measuerment. 2010, Catalog.

106. Cumurcu T., Mendil D. Aqueous humor and serum levels of chromium in cataract patients with and without diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008; 222: 324-328.
107. Galin M.A., Nano H.D. Ocular zinc concentration. *Investigative Ophthalmology*. 1962; 1(1): 142-148.
108. Anderson A.R., Kastl P.R. Comparison of aqueous humour and serum zinc levels in humans. *British Journal of Ophthalmology*. 1987; 71: 212-214.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 146

30/09/2010

Sn. Prof. Dr. Şefik DURSUN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No: 146
Başvuru Tarihi: 01/09/2010

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Yüksek Lisans Öğrencisi Dilek DÜZGÜN'e ait "Diabetik tavşanların kan ve intraoküler sıvılarında osmotik basınç ile Zn, Cu, Cr, Al ve Hg eser element seviyelerinin araştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Prof. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

İstanbul Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL
TEL : (0 212) 440 00 00/ 10013
E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	DİLEK	Soyadı	DÜZGÜN
Doğ.Yeri	ZİLE-TOKAT	Doğ.Tar.	1986
Uyruğu	TC	TC Kim No	
Email	dilek.duzgun@yahoo.com.tr	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü	2008
Lise	İstanbul 75. Yıl Cumhuriyet Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excell	İyi
SPSS	İyi

Katıldığı Bilimsel Etkinlikler

- Medikal Fizik Semineri-İzmir. 1 Mart 2008.
- 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress- Diyarbakır. 05-09 October 2009.
- Görüntüleme Yöntemleri Sempozyumu-İstanbul. 29 Ocak 2009.
- Trace Elements in the Environment: Contamination Cleanup to Phytoproducts REFRESHER COURSE June 11-17, 2010 Istanbul-Turkey.
- I. Kök Hücre Kursu ve V. Kök Hücre Sempozyumu-Ankara. 25-26 Haziran 2010.
- XXII.Ulusal Biyofizik Kongresi-Aydın. 28 Eylül-1Ekim 2010.

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Bilgisayar İşletmenliği Kursu-İstanbul. 23 Eylül 2000-15 Haziran 2001.
- İ.Ü. Deney Hayvanları Kullanım Kursu-İstanbul. 24 Mayıs-04 Haziran 2010.