



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA STREPTOZOTOSİNLE OLUŞTURULAN DİABETES
MELLİTUS MODELİNDE GELİŞEN EREKTİL DİSFONKSİYON VE
KARDİYAK HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLERE KARŞI PAZI
EKSTRESİNİN TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YEŞİM İPÇİ
DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Levent Kabasakal

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Doktora (X)

Anabilim Dalı : Farmakoloji

Tez Sahibi : Yeşim İpçi

Tez Başlığı : Sıçanlarda Streptozotosinle Oluşturulan Diabetes Mellitus modelinde gelişen erektil disfonksiyon ve kardiyak hemodinamik değişikliklere karşı pazu ekstresinin tedavi edici etkilerinin incelenmesi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 29/07/2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Gül Ayanoğlu Dülger

M. Ü. Ecza. Fak. Farmakoloji Ab.

Doç. Dr. Levent Kabasakal (Danışman)

M.Ü.Ecza. Fak. Farmakoloji AbD

Prof. Dr. Berrak Yeğen

M.Ü.Tıp. Fak. Fizyoloji AbD

Prof. Dr. Göksel Şener

M.Ü. Ecza. Fak. Farmakoloji AbD

Doç.Dr. Özlem Saçan

İ.Ü.Mühendislik Fakültesi, Kimya BD.

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ..8../9../2011 tarih ve 25 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla 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 olmadığını beyan ederim.

/ /2011

Yeşim İpçi

I) TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmalarım boyunca her konuda yakın ilgi ve büyük desteğini gördüğüm çok değerli hocam **Doç. Dr. Levent Kabasakal'a**, öğrenimim boyunca benden bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Gül Ayanoğlu Dülger'e**, her türlü desteği ve yardımı ile her zaman yanımda olan, değerli hocam **Prof. Dr. Göksel Şener'e**, tez çalışmamın her safhasında yardımlarını esirgemeyen **Yrd. Doç. Dr. Ahmet Özer Şehirli'ye**, pazı ekstrelerinin temininde, yardımlarından dolayı İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Prof. Dr. Refiye Yanardağ'a**, histoloji sonuçlarının değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı M.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Şule Çetinel'e**, ekokardiyografik incelemeleri yardımı için GATA Haydarpaşa Hastanesi Pediyatrik Kardiyoloji Bölümü'nden **Doç. Dr. Selami Süleymanoğlu'na**, intrakavernoz basınç ölçümünde yardımlarından dolayı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği'nden **Doç. Dr. Muammer Kendirci** ve **Uzm. Dr. Mustafa Aydın'a**, kemilüminesans incelemelerin yardımı için Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu'ndan **Yrd. Doç. Dr. Meral Yüksel'e**, hayatım boyunca beni her zaman destekleyen rahmetli babam **Akın İpçi'ye**, sevgili eşim **Oral Sönmez'e**, annem **Semiha İpçi'ye** kardeşim **Kayahan İpçi'ye** ve canım kızım **Semin Sönmez'e** teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I)TEŞEKKÜR

II)İÇİNDEKİLER

III)KISALTMALAR ve SİMGELER

IV)ŞEKİL LİSTESİ

V)RESİM LİSTESİ

VI)TABLO LİSTESİ

1.ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Diabetes Mellitus	5
4.2. Diyabetin sınıflandırılması	5
4.2.1. Tip I diyabet	5
4.2.2. Tip II diyabet	6
4.2.3. Gestasyonal diyabet	6
4.2.4. Diğer spesifik tipler	6
4.3. Diyabetik komplikasyonlar	7
4.3.1. Akut komplikasyonlar	7
4.3.2. Kronik komplikasyonlar	7

4.4. Diyabette görülen kardiyovasküler komplikasyonlar	8
4.5. Erektile disfonksiyon	9
4.6. Endotel hasarın patofizyolojisinde rol oynayan etkenler	11
4.6.1. Kronik hiperglisemi	13
-İleri glikozilasyon (İGÜ) ürünlerinin oluşumu	13
-Protein kinaz C aktivasyonu	14
-Poliol yolağı aktivasyonu	15
-Glukoz otooksidasyonu ve oksidatif stres	16
4.6.2. Serbest radikaller	16
-Süperoksid radikali	17
-Hidrojen peroksid	17
-Hidroksil radikali	18
-Nitrik oksid radikali	18
-Peroksinitrit anyonu	21
-Geçiş metalleri	21
4.6.3. Antioksidan savunma sistemleri	22
-Scavenging (temizleyici) antioksidanlar	23
-Enzimatik antioksidanlar	23
-Metal iyonlarını bağlayan antioksidanlar	24
4.6.4. Hiperlipidemi	25
4.6.5. İnsülin direnci	25
4.7. Diyabetik endotel hasarın patofizyolojisi	26
4.8. Diyabet tedavisi	29
4.8.1. İnsülin yapısı ve sentezi	30
4.8.2. İnsülin saliverilmesi	30
4.8.3. İnsülin saliverilmesinde rol oynayan etkenler	31
-Besin öğeleri	31

-Karbonhidratlar	31
-Amino asitler	31
-Yağ asitleri	31
-Mide-barsak kanalı hormonları	31
-Glukagon	32
-Diğer hormonlar	32
-Sinirsel düzenlemeler	32
4.8.4. İnsülin endokrin etkileri	33
4.8.5. İnsülin analogları, insülin müstahzarları ve uygulaması	34
-Hayvan insülinleri	34
-Kimyasal enzimatik insülinler	34
-Non-hekzamerik insülin analogları	35
-Değiştirilmiş izoelektrik nokta insülinler	35
-İnsülin enjeksiyonu	35
4.8.6. İnsülin tedavisinin yan tesirleri	37
-Hipoglisemi	37
-İnsülin alerjisi	37
-Kilo alma, obezite	37
-Lipodistrofi	38
4.9. Pazı (<i>Beta vulgaris</i> L. var. <i>cicla</i>)	38
4.9.1. Pazı'nın kimyasal içeriği ve yapısı	39
4.9.2. Pazı'nın antitümör etkisi	39
4.9.3. Pazı'nın antioksidan etkisi	39
4.9.4. Pazı'nın diyabetik komplikasyonlara olan etkileri	40

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
5.1. Kullanılan kimyasal madde ve çözeltiler	41
5.2. Araç ve gereçler	42
5.3. Gruplar ve deney protokolü	42
5.4. Kan glukoz değerleri ve vücut ağırlığı ölçümü	44
5.5. Kan basıncı ve intrakavernoz basınç ölçümü	44
5.6. Ekokardiyografik inceleme	44
5.7. Serumda yapılan incelemeler	45
5.7.1. ADMA tayini	45
5.7.2. LDH tayini	45
5.7.3. NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ tayini	45
5.8. Dokularda yapılan incelemeler	46
5.8.1. MDA tayini	46
5.8.2. GSH tayini	47
5.8.3. Luminol, lusigenin tayini	48
5.8.4. NO tayini	48
5.8.5. sGMP tayini	48
5.8.6. Histolojik incelemeler (Hematoksilen-Eosin)	48
5.9. İstatistik yöntem	49
6. BULGULAR	50
6.1. Kan glukoz değerleri sonuçları	50
6.2. Vücut ağırlığı, kalp ağırlığı ve kalp/vücut ağırlığı oranı sonuçları	50
6.3. Kan basıncı ve intrakavernoz basınç sonuçları	51
6.4. Ekokardiyografi sonuçları	51

6.5. Serum ADMA sonuçları	51
6.6. Serum LDH sonuçları	52
6.7. Serum NO₂⁻/ NO₃⁻ sonuçları	52
6.8. Doku MDA sonuçları	52
6.9. Doku GSH sonuçları	52
6.10. Doku luminol sonuçları	52
6.11. Doku lusigenin sonuçları	52
6.12. Doku NO sonuçları	53
6.13. Doku sGMP sonuçları	53
6.14. Hematoksilen-eozin sonuçları	53
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	73
8. KAYNAKLAR	81
9. ETİK KURUL ONAY RAPORU	
10.ÖZGEÇMİŞ	

III) KISALTMALAR VE SİMGELER

ADMA	:Asimetrik dimetil arginin
ADP	:Adenosin difosfat
ALP	:Alkalin fosfataz
ALT	:Alanin transaminaz
AR	:Aldoz reduktaz
AST	:Aspartat transaminaz
ATP	:Adenosin trifosfat
AUC	:Eđri altında kalan alan
D	:Diyabet grubu
D+I	:Diyabet+insülin grubu
D+P	:Diyabet+pazı grubu
D+P+I	:Diyabet+pazı+insülin grubu
DAG	:Diaçil gliserol
DDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
DM	:Diabetes Mellitus
DPPH	:1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DTNB	:Ditiyo nitro benzen
ED	:Erektıl disfonksiyon
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	:Ekokardiyografi

eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
FAD	:Flavin adenin dinükleotid
FMN	:Flavin mononükleotid
FS	:Kısalma fraksiyonu
GIS	:Gastrointestinal sistem
GSH	:Glutasyon
G-Px	:Glutasyon peroksidaz
GTP	:Guanozin trifosfat
H₂O₂	:Hidrojen peroksid
IDDM	:İnsülin bağımlı diyabet
IKB	:Intrakavenoz basınç
IL6	:İnterlökin 6
IVS	:İntraventriküler septal kalınlık
İGÜ	:İleri glukozilasyon ürünleri
iNOS	:İndüklenebilir nitrik oksid sentaz
K	:Kontrol grubu
KB	:Kan basıncı
LDH	:Laktat dehidrogenaz
LPO	:Lipid peroksidasyonu
LVEDD	:Sol ventrikül diastol çap
LVESD	:Sol ventrikül sistol çap
LVPWT	:Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

MDA	:Malondialdehit
NADH	:Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NIDDM	:İnsülin bağımlı olmayan diyabet
nNOS	:Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	:Nitrik Oksit
NO₂⁻	:Nitrit
NO₃⁻	:Nitrat
NOS	:Nitrik oksit sentaz
O₂⁻	:Süperoksid radikali
OH⁻	:Hidroksil radikali
ONOO⁻	:Peroksinitrit anyonu
Ox-DDL	:Okside düşük dansiteli lipoprotein
PKC	:Protein kinaz C
RİGÜ	:Reseptör-ileri glukozilasyon ürünleri
ROT	:Reaktif oksijen türevleri
SDH	:Sorbitol dehidrogenaz
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
S.C.	:Subkutan
SOD	:Süperoksid dismutaz
SSS	:Santral sinir sistemi
STZ	:Streptozotosin

TBA	:Tiyobarbitürik asit
TBARS	:Tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri
TCA	:Trikloroasetik asit
THB₄	:Tetrahidrobiopterin
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör
VIP	:Vazoaktif intestinal peptid
YDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
β-TGF	:Transforming büyüme faktörü

IV)ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: Endotel hasarın patofizyolojisinde rol oynayan hiperglisemiye bağlı aktive olmuş yolaklar	12
Şekil 2	: İleri glukozilasyon ürünlerinin oluşumu	14
Şekil 3	: Protein kinaz C aktivasyonu	15
Şekil 4	: Polioll yolağı ile glukozun metabolize edilmesi	15
Şekil 5	: Endotel kaynaklı NO biyosentezi ve hedef hücrelerdeki etkisi	20
Şekil 6	: Serbest radikallerin metabolizması	22
Şekil 7	: Diyabetik endotel disfonksiyonun patofizyolojisi	29
Şekil 8	:Kan glukoz değerleri sonuçları	60
Şekil 9 sonuçları	:İlk ve vücut ağırlıkları, kalp ağırlıkları, kalp/vücut ağırlıkları	61
Şekil 10	:İKB sonuçları	62
Şekil 11	:Serum NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻ , ADMA, LDH sonuçları	63
Şekil 12	:Doku MDA sonuçları	64
Şekil 13	:Doku GSH sonuçları	65
Şekil 14	:Doku luminol sonuçları	66
Şekil 15	:Doku lusigenin sonuçları	67
Şekil 16	:Doku NO sonuçları	68
Şekil 17	:Doku sGMP sonuçları	69
Şekil 18	:Hematoksilen-eozin kalp dokusu sonuçları	70
Şekil 19	: Hematoksilen-eozin aort dokusu sonuçları	71
Şekil 20	: Hematoksilen-eozin korpus kavernosum dokusu sonuçları	72

V)RESİM LİSTESİ

Resim 1: Pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*)

39

VI) TABLO LİSTESİ

Tablo 1	:İnsülin'in endokrin etkileri	33
Tablo 2	:İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre sınıflandırılması	36
Tablo 3	:İlk ve son vücut ağırlıkları, kan glukoz değerleri, kalp ağırlıkları ve kalp/vücut ağırlıkları değerleri	54
Tablo 4	:İKB değerleri	55
Tablo 5	:Ekokardiyografi değerleri	55
Tablo 6	:Serum ADMA, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, LDH değerleri	56
Tablo 7	:Aort MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri	57
Tablo 8	:Kalp MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri	58
Tablo 9	:Korpus MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri	59

1.ÖZET

Bu çalışmada, sıçanlarda streptozotosinle oluşturulan diabetes mellitus modelinde gelişen erektil disfonksiyon ve kardiyak hemodinamik değişikliklere karşı pazı ekstresinin tedavi edici etkileri araştırılmıştır. Kontrol veya 65 mg/kg streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan Sprague Dawley sıçanlarda, 15. ci günden başlanarak eş zamanlı olarak 2g/kg pazı ekstresi p.o. veya 6Ü/kg/gün s.c. olarak 45 gün boyunca uygulanmıştır. Sıçanların, kalp ve erektil fonksiyonlarını değerlendirmek için, ekokardiyografik (EKO) inceleme ve kan basıncı (KB), intrakavernoz basınç ölçümü (IKB) yapılmıştır. 8 hafta sonunda sıçanlar dekapite edilerek, kan ve doku (kalp, aort ve korpus kavernosum) örnekleri alınmıştır. Diyabete bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonu azalmış, kan basıncı ve intrakavernöz basınçta anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Hedef dokularda oksidatif hasarın göstergesi olarak kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında glutatyon (GSH) seviyelerinde anlamlı ölçüde azalma, malondialdehit (MDA) seviyelerinde anlamlı derecede artış meydana gelmiştir. Ayrıca dokularda siklik guanosin monofosfat (sGMP) , nitrik oksit (NO), luminol ve lusigenin seviyelerinin değiştiği görülmüştür. Bunlara ek olarak serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve nitrit/nitrat ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri artmıştır. Pazı ekstresi ile 6 haftalık tedavi sonunda incelenen parametrelerindeki değişimler değerleri geri çevrilmiş; organlardaki diyabet kaynaklı oksidatif hasar düzelmiş, kardiyak fonksiyonlar iyileştirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Diyabet, oksidatif stres, pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*), NO, sıçan

2. SUMMARY

Therapeutic effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) against erectile dysfunction and cardiac hemodynamic changes caused by diabetes mellitus in rats.

In this study the therapeutic effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) against erectile function and cardiovascular parameters in diabetic rats were investigated. Sprague Dawley rats were divided into sham-operated or 65mg/kg STZ diabetic groups, in which rats received either per oral chard extract (2g/kg) or s.c. insulin (6U/kg/day) starting on the 15th day of the diabetes for 45 days. Blood pressure and intracavernosal pressure recording and echocardiographic imaging were made to evaluate erectile and cardiovascular functions. At the end of the 8th week, the animals were decapitated and blood and tissue (heart, aorta, corpus cavernosum) samples were taken. Diabetes mellitus caused a decrease in left ventricular function but had no effect on blood pressure and intracavernosal pressure. Diabetes mellitus also decreased GSH levels, increased MDA levels in the heart, aorta and corpus cavernosum tissues, indicating the presence of oxidative tissue damage in peripheral target tissues. Furthermore, elevated cGMP, NO, luminol, lucigenin levels were determined in the tissue. In addition, ADMA, NO₂⁻/NO₃⁻ and LDH levels were increased in serum samples. On the other hand, 45 days-treatment with chard extract reversed all the measured parameters, ameliorated the diabetes-induced oxidative injury in the target organs and improved cardiac functions.

Key Words: Diabetes mellitus, oxidative stress, chard (*Beta vulgaris* L.var. *cicla*), NO, rat

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet (Diyabetes Mellitus; DM), pankreasta insülin sekresyonu yetersizliği ve/veya dokunun insüline cevap verirlğinde azalma sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Serbest radikallerin zararlı etkilerinin açıklanması ile birlikte çeşitli hastalıkların patogenezi bu yönde araştırılmaya başlanmıştır. Diyabetin patogenezinde rol oynayan mekanizmaları aydınlatılırken, hiperglisemi sonucu artan serbest radikallerin oksidan hasarı tetiklediği ve pek çok komplikasyonun nedeni olduğu belirlenmiştir (49).

Uzun süreli hiperglisemiye maruz kalma, diyabet komplikasyonlarının patogenezinde birincil faktör olarak kabul edilirken (6), bu etkide oksidan hasarın rolü üzerinde durulmaktadır. Bu bağlamda diyabette görülen nöropati, kardiyomiyopati, anjiyopati ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonların hastalığın mortalite ve morbiditesini etkilerken, gastroenteropati, mesane disfonksiyonu ve erektil disfonksiyonun da hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (5, 49, 69).

Antidiyabetik tedavideki amaç, kan glukoz seviyesini normal düzeyde tutmak ve diyabete bağlı komplikasyonları önlemektir. Antidiyabetik ilaçların antihiperglisemik etkileri ve bunların diyabetik komplikasyonlara olan etkileri halen değerlendirilmektedir (90). Son zamanlarda, diabetes mellitus tedavisinde bitki ekstralarının rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır.

Birçok ülkede, bitkiler halk arasında diyabeti kontrol altına almak amacıyla kullanılmaktadır. Bitkisel ilaçların, sentetiklere göre daha az toksik ve daha az yan etkilere sahip oldukları kabul edilmektedir. Pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) ülkemizde yaygın olarak yetişen ve halk arasında antihiperglisemik olarak kullanılan

bir bitkidir (119). Pazı ekstresinin hipoglisemik etkisi çalışmalarla da gösterilmiştir. Pankreastaki azalmış beta hücrelerinin sayısını artırarak insülin salınımına sebep olduğu ve kan glukoz seviyesini dengede tuttuğu görülmüştür (20, 127). Özsoy ve ark. tarafından, diyabetik sıçanlarda, pazı ekstresinin artmış serum alanin, aspartat transaminaz (ALT, AST), alkalın fosfataz (ALP) aktivitelerini, sialik asit, ürik asit ve karaciğer MDA seviyelerini düşürdüğü, vücut ağırlığı, kan ve karaciğer GSH seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (106). Yine streptozotosinle oluşturulan diyabette aort ve kalp dokusunda da artmış MDA seviyesini düşürdüğü ve azalmış GSH seviyesini yükselttiği gösterilmiştir (119). Ancak literatürde pazı ekstresinin diyabetik kardiyak hemodinamik değişiklikler ve erektil disfonksiyon üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak, diyabette serbest radikal oluşumu artmakta, bu radikaller de dokularda oksidan hasara neden olmaktadır. Ayrıca artan radikaller endotelde NO'ı azaltmak suretiyle endotel fonksiyonları bozarak kalp hasarına ve erektil disfonksiyona neden olabilmektedirler. Pazı ekstresinin kan şekerini düşürücü etkisi gösterilmiştir. Diyabete bağlı oksidan hasarı azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (106, 131). Pazı ekstresinin radikal süpürücü ve antioksidan etkileri de gösterilirken, diyabete bağlı oksidan hasarda koruyucu etkilerinin olabileceğinden söz edilebilir (97, 104).

Bütün bu bulgular eşliğinde, pazı ekstresinin diyabete bağlı kardiyak hemodinamik değişiklikler ve erektil disfonksiyon üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Diabetes Mellitus

Günümüzde, yaklaşık 100 milyon insan diyabet hastasıdır. Bunların %5-10'luk kısmında tip I diyabet görülürken, %90-95'lik kısmında tip II diyabet görülmektedir.

Diyabet, insülin hormon sekresyonunun azalması ve/veya hücrelerin insülini kullanamaması sonucu oluşan, hiperglisemi ve glikozürinin yanında, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmalarında bozukluğa yol açan, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı endokrin bir hastalıktır (21).

4.2. Diyabetin sınıflandırılması

4.2.1. Tip I Diyabet:

İnsülin'e-bağımlı diyabet (IDDM), juvenil diyabet, gençlikte başlayan diyabet olarak adlandırılır. Mutlak insülin eksikliği söz konusudur. Gençlikte görülme olasılığı daha yüksek iken, her yaşta görülme riski vardır. Toplumda görülme oranı %5-10 civarındadır. İki şekilde görülebilir.

a-İmmün mekanizma aracılı diyabet:

Pankreasın beta hücreleri otoimmün hasara uğrar. Hastaların %85-90'ında bir veya birden fazla antikor görülmektedir. Tip I diyabetin en sık rastlanan tipidir. Tedavisinde dışarıdan mutlaka insülin verilmelidir. Tip I A diyabet de denir.

b-İdiyopatik diyabet:

Etyolojisi tam olarak bilinmez. İmmün mekanizma aracılı diyabete göre görülme oranı daha azdır. Daha çok Avrupa ve Asya popülasyonunda görülür. Antikorlar oluşmaz ve tedavisinde bazı dönemlerde insülin verilmesine gerek kalmayabilir. Tip I B diyabet olarak da adlandırılır.

4.2.2. Tip II Diyabet

İnsüline-bağımlı olmayan diyabet (NIDDM), erişkinlikle başlayan diyabet diye de adlandırılır. İnsülin eksikliği görecelidir. Tip II diyabetin patogenezi kompleksdir. Pankreas insülin salgılanması bozulmuş, hedef dokularda insülin direnci gelişmiş ve karaciğer glukoz üretimi artmıştır. Serbest yağ asitleri ve glukozun kas, karaciğer ve yağ dokusu tarafından kullanımı bozulmuştur. Herhangi bir yaşta olabilir, fakat özellikle 45 yaş üstü görülme sıklığı artar. Kalıtım, beslenme bozuklukları, yaşlılık, obezite, aktivite azlığı gibi birçok faktör patogenezinde rol oynar. Tip II diyabet, insülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci, pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu, karaciğerde glukoz üretimindeki artış ile karakterizedir. Bunun sonucunda insülin direnci gelişir (90). Tedavisinde diyet ve egzersiz, yeterli gelmezse oral antidiyabetikler ve insülin uygulanır (49, 62).

4.2.3. Gestasyonel Diyabet:

Hamilelik döneminde glukozun tolere edilememesi ile oluşur. İlk defa hamilelik döneminde görülmüştür. Bazı kadınlara sadece diyet yeterli gelirken, bazılarının insülin kullanması gerekir.

4.2.4. Diğer Spesifik Tipler:

- Beta hücrelerindeki genetik defektler (MODY 1, 2, 3)
- İnsülin etkisindeki genetik defektler
- Pankreas hastalıkları (tümörler, kistik fibroz)
- Endokrinopatiler (Cushing sendromu)
- İlaçlar ve kimyasallar (steroidler)
- İnfeksiyonlar (rubella)
- Diğer genetik sendromlar
- İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları (4)

4.3. Diyabetik Komplikasyonlar

Diabetes mellitus günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı hızla yayılan yüksek mortalite ve morbitide riski taşıyan bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda görülen komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin ana sebebidir. Bu komplikasyonlar akut veya kronik olabilir.

4.3.1. Akut Komplikasyonlar

En sık görülen akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemidir.

4.3.2. Kronik komplikasyonlar

Vasküler Komplikasyonlar

Diyabetik kardiyomiyopati

Eretil disfonksiyon

Diyabetik nefropati

Diyabetik retinopati

Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluklar

Periferik gangrenler

Serebrovasküler komplikasyonlar

Non-vasküler komplikasyonlar

Diyabetik dermopati, ayak ve bacak ülserleri ve diğer cilt bozuklukları

Katarakt oluşumu

Diyabetik artropati (kemiklerde demineralizasyon) (62, 116)

Günümüzde diyabetin patofizyolojisi aydınlatılırken, antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi ile hipergliseminin kontrol altına alınması, bu hastalığa bağlı akut komplikasyonlar önemli oranda azaltılmıştır. Kardiyomiyopati, anjiyopati gibi

kronik komplikasyonlar diyabetik hastada morbidite ve mortalite riskini artırırken, erektil disfonksiyon gibi ölümcül olmayanlar hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir (88).

4.4. Diyabette Görülen Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler komplikasyonlar, diyabetik hastalarda morbidite ve mortalite insidansını artıran ciddi komplikasyonlardır. Bir toplumda diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme riski, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (27).

Diyabete bağlı metabolik değişiklikler sonucu koroner aterosklerozis ve kardiyomyopatinin meydana geldiği bilinmektedir. Diyabetik kardiyomyopatinin mekanizması halen tam olarak açıklanamamış değildir. Kronik hiperglisemi sonucu; protein kinaz C aktivasyonu, poliol yolağı aktivasyonu, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve glukoz ootoksidasyonu meydana gelir. Bu mekanizmalardan oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT) oksidan hasardan sorumludur (27). Bu mekanizmalardan ileride detaylı olarak bahsedilecektir.

İnaguchi ve ark. tarafından, yüksek glukoz maruz kalan aort düz kas ve endotel hücrelerinde, serbest radikal üretiminin protein kinaz C yolağı aktivasyonu ile arttığı gösterilmiştir (56).

Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arginin'den sentez edilen NO miyokardiyal fonksiyonun en önemli regülatörlerinden biridir. Kardiyovasküler sistemin vasküler endotelyumunda, NOS'un endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere her iki izoformu da bulunmaktadır. Fizyolojik şartlar altında, NOS tarafından sentez edilen NO, gevşeme yanıtından sorumludur. Patolojik şartlarda bu enzimler inhibe olurken, buna bağlı olarak NO biyoyararlanımı düşebilir (24).

Crespo ve ark. tarafından, diyabetik sıçanların plazmalarında nitrit/nitrat ve aort ve kalp dokularında, O_2^- oranlarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir

(27). Başka bir çalışmada diyabetik sıçanların kalp ve aort dokularında eNOS ekspresyonunun azaldığı, iNOS ekspresyonunun ise arttığı görülmüştür (19).

Diyabet hiperlipidemi ile de ilişkilidir. Bilindiği gibi hiperlipidemide yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyi düşmüş, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyi artmıştır.

TipI diyabetlilerde artmış total kolesterol ve DDL seviyesinin simvastatin ile anlamlı derecede azaldığı görülürken (47), E vitamininin de tiyobarbütirik asit reaktif ürünlerin (TBARS) oluşumunu azaltarak lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (40).

Hiperglisemi sonucu, lipoproteinlerin oksidasyonu ile, proaterojenik özellikte ürün oluşumu da artabilir (49, 68, 116). DDL süperokid veya perksinitrit ile oksidatif modifikasyona girerek aterosklerozise neden olabilir. Hücre kültürü endotel hücrelerinde, okside düşük dansiteli lipoprotein (ox-DDL)'nin, süperoksid oluşumuna neden olduğu gösterilirken (46), insan endotel hücrelerinde ox-DDL'in nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidasyonu ile oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir (101).

4.5. Erektıl Disfonksiyon

Erektıl disfonksiyon (ED) diyabetli erkek hastaların yaklaşık %20-75 inde görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştiren bir komplikasyondur. ED, diyabetli erkeklerde diyabet olmayanlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara ve yaşlanma ED'nin risk faktörleri olup, bu faktörlerden ilk üçü özellikle diyabet varlığında daha da etkili hale gelmektedir. Diyabetin süresi, yetersiz glisemik kontrol (yüksek hemoglobin A1C düzeyleri), diğer risk faktörlerinin (nefropati, gibi mikrovasküler ve makrovasküler ateroskleroz) varılması da diyabetli hastalarda ED'ye zemin hazırlamaktadır. Yapılan pek çok çalışmada diyabette serbest radikal düzeylerinin arttığı vurgulanmıştır. Artan radikallerin vasküler endotel fonksiyonlarını bozduğu, gerek diyabete bağlı kan basıncı artışı ve hipertansiyonda ve gerekse ED'de önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (25).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan bilgiler, NO'nin neden olduğu hücre içi ve hücrelerarası etkileşim mekanizmaların anlaşılmasını sağlamış ve erektil disfonksiyon konusunda yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasında rol oynamıştır.

Nitrik oksit, penil korpus kavernozum dahil düz kasların gevşeme fonksiyonuna etki etmektedir. Ereksiyon sırasında oluşan intrakavernöz basınç artışının sağlanmasında sinir uçlarından ve endotelden kaynaklanan NO önemli rol oynar. Düz kas hücrelerinde NO'nin etkisiyle guanilat siklaz enziminin aktive edilmesi neticesinde ortaya çıkan siklik guanozin monofosfat (sGMP) kavernöz düz kas gevşemesine neden olur. NO fonksiyonlarını bozan herhangi bir patoloji erektil disfonksiyon gelişimine yol açar (23).

Endotelial NO biyoyararlanımında azalma, eNOS ekspresyonunda ya da aktivitesinde azalma, NO yıkımında artma ile meydana gelebilir. Diyabetik peniste, eNOS ekspresyonunun azaldığını gösteren birçok çalışma vardır (15, 16). Bivalacqua ve ark tarafından, diyabetik korpus kavernosum dokusundaki azalmış sGMP ve eNOS seviyelerinin, eNOS gen aktivitesi ilave edilen grupta arttığı gösterilmiştir (17).

Diyabetik penisteki endotel disfonksiyonda ROT'nin rolü, klinik ve deneysel olarak birçok çalışmada gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerin ve STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların, penis dokusunda azalmış nitrat/nitrit (121), artmış O_2^- (18) ve MDA (102) seviyeleri görülmüştür.

E vitamini (30), askorbik asit (51) ve melatonin (92) gibi antioksidanlarla korpus kavernosum dokusunda nöronal ve endotel fonksiyonun düzeldiği görülürken, antioksidan savunma sisteminin de erektil disfonksiyondaki öneminden söz edilebilir. Korpus kavernosum dokusuna süperoksid dismutaz (SOD) gen transferi yapılan diyabetik sıçanlarda O_2^- seviyelerinin azaldığı görülmüştür (18).

4.6. Endotel Hasarın Patofizyolojisinde Rol Oynayan Etkenler

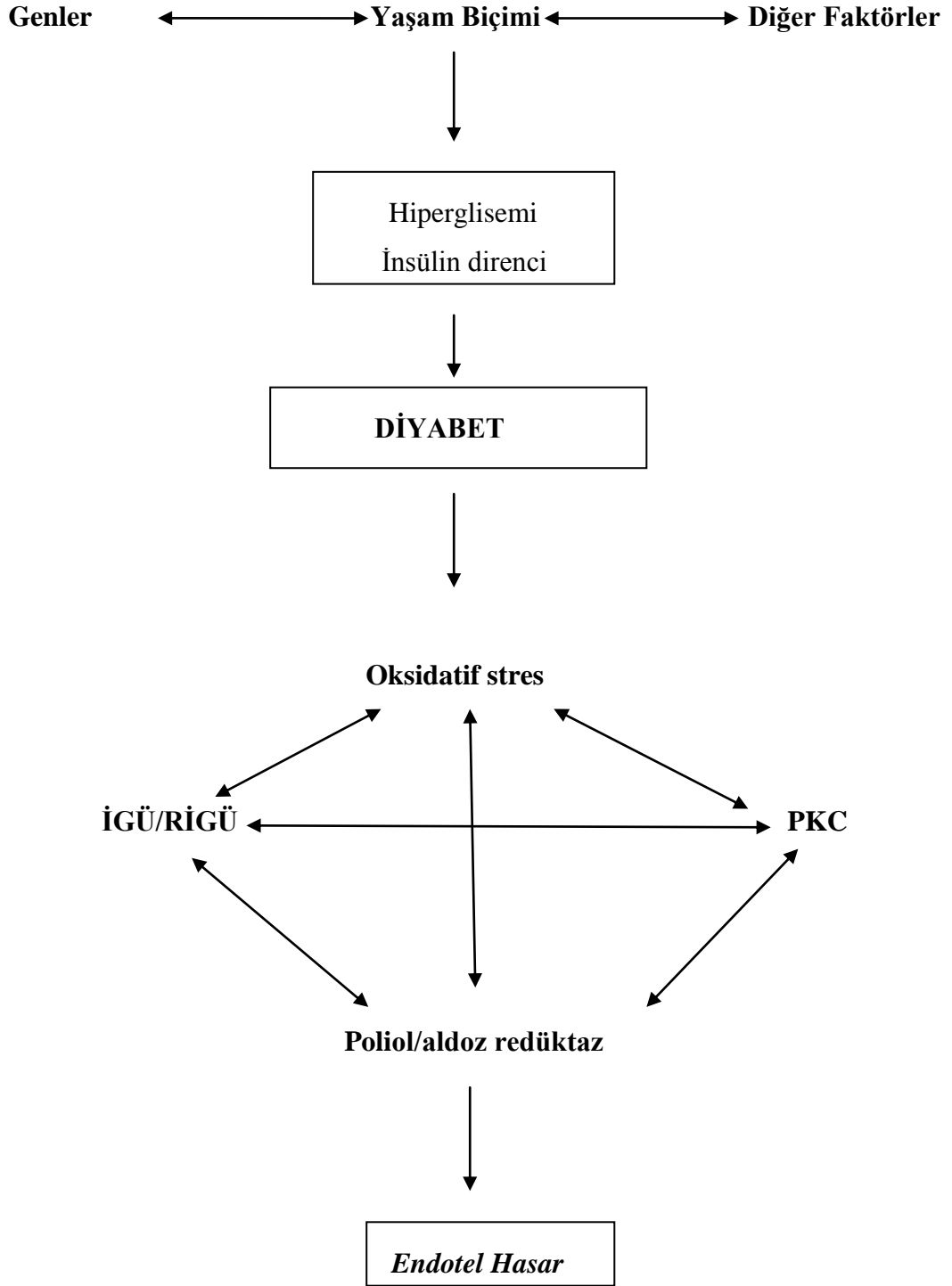
1-Kronik Hiperglisemi

2-Serbest Radikaller

3-Antioksidan Savunma Sistemleri

4-Hiperlipidemi

5-İnsülin Direnci



Şekil 1: Endotel hasarın patofizyolojisinde rol oynayan hiperglisemiye bağlı aktive olan yollar (116)

4.6.1. Kronik Hiperglisemi

Hiperglisemi başlıca aşağıda belirtilen mekanizmalar ile endotel hasara neden olabilir. Bunlar;

I-İleri glikozilasyon ürünlerinin (İGÜ) oluşumu

II-Protein kinaz C aktivasyonu

III-Poliol yolağı aktivasyonu

IV-Glukoz otooksidasyonu ve reaktif oksijen türevleri (ROT)

I-İleri glikozilasyon ürünlerinin (İGÜ) oluşumu

Diyabette ateroskleroza neden olan önemli mekanizmalardan biri, glukoz ve protein veya lipoproteinler arasındaki non-enzimatik reaksiyondur. Glukoz proteinlerin amino grupları ile reaksiyona girerek, reversible erken glikozilasyon ürünleri oluşturur (Schiff baz). Glukoz ve aminden Schiff baz oluşumu oldukça hızlı ve reversibldir. Ortamdaki glukoz uzaklaştırıldığında veya azaldığında unstabil Schiff bazı birkaç dakikada azalır.

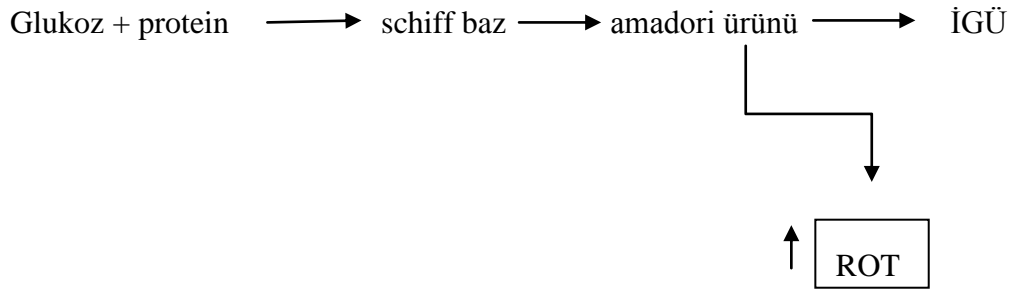
Birkaç gün geçtikten sonra stabil olmayan Schiff bazları daha stabil olan amadori tipi erken glikozilasyon ürününe dönüşür. Amadori ürün oluşumu da Schiff baz da olduğu gibi ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. En bilineni hemoglobin A1C dir ve glukozun, hemoglobin ile non enzimatik reaksiyona girmesi sonucu oluşur (5, 49, 116).

Glukoz ile non-enzimatik reaksiyona girerek amadori ürünleri oluşturan proteinler glikozilasyona uğramış proteinlerdir ve amadori ürün oluşumu glikozilasyon olarak adlandırılır. Uzun ömürlü proteinlerde bulunan bazı erken glikozilasyon ürünleri çeşitli reaksiyonlara girerek kompleks bileşiklere dönüşebilirler. Bunlara ileri glikozilasyon ürünleri (İGÜ) denir.

İleri glikozilasyon ürünleri damar duvarında birikerek, hücre yapısı ve fonksiyonunu çeşitli mekanizmalarla bozarlar ve ateroskleroza zemin hazırlarlar. Ekstraselüler matriksin, hormonların, sitokinlerin ve serbest radikallerin

etkilerini modifiye ederek intraselüler proteinlerin fonksiyonlarını değiştirebilirler. eNOS aktivitesini düşürerek NO biyoyararlanımını azaltırlar (5, 49, 53,116).

Tip II diyabetik farelerin koroner arterlerinde artmış İGÜ reseptör ekspresyonunun, tümör nekrozis faktör (TNF- α) ekspresyonunda artışa neden olarak endotel disfonksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (48).



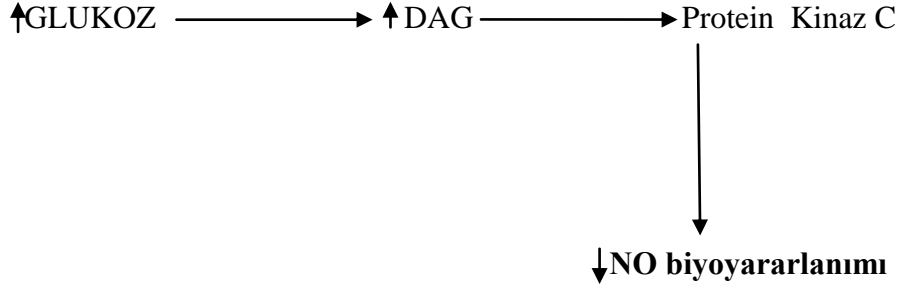
Şekil 2: İleri glikozilasyon ürünlerinin oluşumu (116)

II- Protein kinaz C aktivasyonu

Hiperglisemi, protein kinaz C sisteminin aktivasyonu ile da metabolik değişikliğe yol açabilir. Ortamdaki yüksek glukoz konsantrasyonu, diaçilgliserol (DAG) oluşumuna neden olarak, protein kinaz C yi aktive eder. DAG artışı ve bunu takiben protein kinaz C aktivasyonu kronik olarak devam eder.

Vasküler düz kas hücrelerinde, protein kinaz C aktivasyonu, büyüme hızını, DNA sentezini ve büyüme faktörü reseptör turnoverını modüle eder. Protein kinaz C aktivasyonu, ekstraselüler matriks üretiminde önemli rol oynayan transforming büyüme faktörü (β - TGF) ekspresyonunu artırır (116).

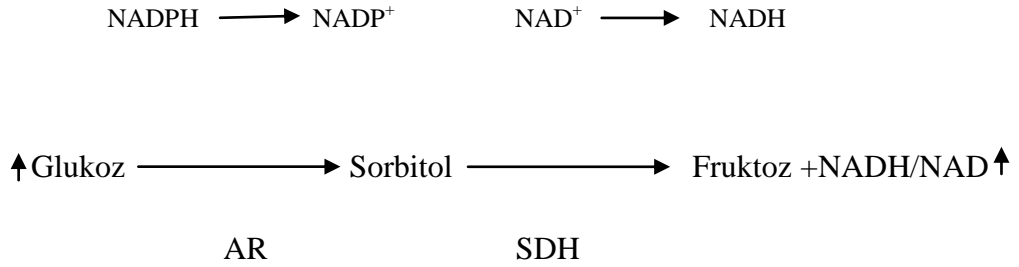
Hink ve ark. tarafından, endotel hücrelerde, hiperglisemiye bağlı artmış protein kinaz C aktivasyonunun, nitrik oksit sentaz aktivitesini artırarak O_2^- oluşumuna neden olduğunu gösterilmiştir (55).



Şekil 3: Protein kinaz C aktivasyonu (69)

III- Polioliol yolağı aktivasyonu

Polioliol yolağı hız kısıtlayıcı enzim aldol redüktaz (AR) ve sorbitol dehidrogenaz (SDH) içerir. Normal fizyolojik koşullarda, AR nin glukozu afinitesi düşüktür ve normalde glukozu metabolize etmez.



Şekil 4: Polioliol yolağı aktivasyonu ile glukozun metabolize edilmesi (49)

Hiperglisemi durumunda, enzim aktivitesi artarak glukozun sorbitole dönüşümü hızlandırır. Daha sonra sorbitol, SDH ile fruktoza metabolize olur. Artmış sorbitole bağlı olarak redüklenmiş NADPH tüketimi hızlanır.

NADPH, GSH ve NOS yapımında kofaktördür. NADPH tüketiminin artması oksidan hasarı şiddetlendirir (24, 25, 49, 116).

Lee ve ark. tarafından AR ekspresyonu yüksek olan transgenik diyabetik farelerin lenslerinde, oksidan hasar göstergesi GSH düzeyinin azaldığı ve MDA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (70).

IV- Glukoz otooksidasyonu ve oksidatif stres

Glukoz otooksidasyonu diyabette oksidatif hasara neden olan önemli mekanizmalardan biridir. Fizyolojik şartlarda glukoz, otooksidasyona uğrayarak, protein reaktif ketoaldehitler (dikarbonil şekerler) üretir. Bu reaksiyon sonucu ayrıca, oksidatif streste önemli rol oynayan hidrojen peroksit ve diğer yüksek reaktif oksidanlar da meydana gelir (53).

Reaktif oksijen türevleri moleküler oksijeni ve bütün aerobik hücrelerdeki türevlerini kapsayan bir molekül ailesidir. Fazla miktarda ROT üretimi, endojen antioksidan savunma mekanizmasını bozarak DNA, protein, karbonhidrat ve lipid gibi biyolojik makromolekülleri oksitler. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır.

Birçok reaktif oksijen türevi eşleşmemiş elektron taşır ve böylece bunlara serbest radikal denir. Bunlara, O_2^- , hidroksil radikali (HO^-) örnek gösterilebilir (24).

Tip II diyabetik sıçanların aort'unda O_2^- seviyesinin anlamlı derecede arttığı ve buna bağlı olarak gevşeme yanıtında bozulma meydana geldiği görülmüştür (66). Tip I diyabetik sıçanların böbrek dokusunda da, O_2^- oluşumunun protein kinaz C aktivasyonu ile arttığı gösterilmiştir (129).

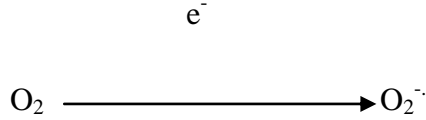
4.6.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, moleküler ya da atomik yörüngelerinde çok reaktif olan çiftlenmemiş elektron içerirler. Elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Diyabetteki oksidatif streste rol oynayan serbest radikaller şunlardır (78, 118).

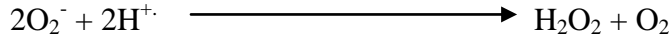
I-Süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Superoksid radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve oluştuğu yerden fazla uzağa difüze olamaz. Bu radikalın moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir.



Bir serbest radikal olduğu halde kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

SOD (superoksid dismutaz)



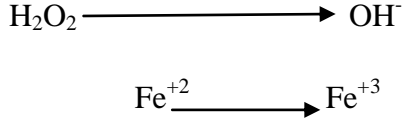
Artmış $O_2^{\cdot-}$ düzeyleri SOD ile H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel $O_2^{\cdot-}$ düzeyleri sıkı kontrol altındadır. $O_2^{\cdot-}$ 'in aşırı üretimi hücrel metabolizmanın aşırı yükselmiş glukoz tarafından bozulduğu durumlarda gerçekleşir (78, 100).

Bivalacqua ve ark. tarafından, diyabetik hayvanların penis dokusunda $O_2^{\cdot-}$ seviyesinin yüksek olduğu ve SOD gen transferi ile $O_2^{\cdot-}$ seviyesinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (18).

II- Hidrojen peroksid (H_2O_2)

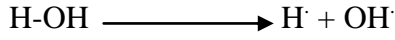
Hidrojen peroksid aslında bir radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan süperoksidin aksine membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Bu nedenle süperoksidin ulaşamadığı membranla korunan

yapılara kolaylıkla ulaşabilir. Geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve zarar verici radikal olan OH[·]'e dönüşür.



III- Hidroksil radikali (OH[·])

Bilinen en reaktif radikaldır ve yarılanma ömrü çok kısadır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin çoğu ile reaksiyona girebilirler. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H⁺'in birleşmesinden oluşur (3, 69, 78).



IV- Nitrik oksit radikali (NO[·])

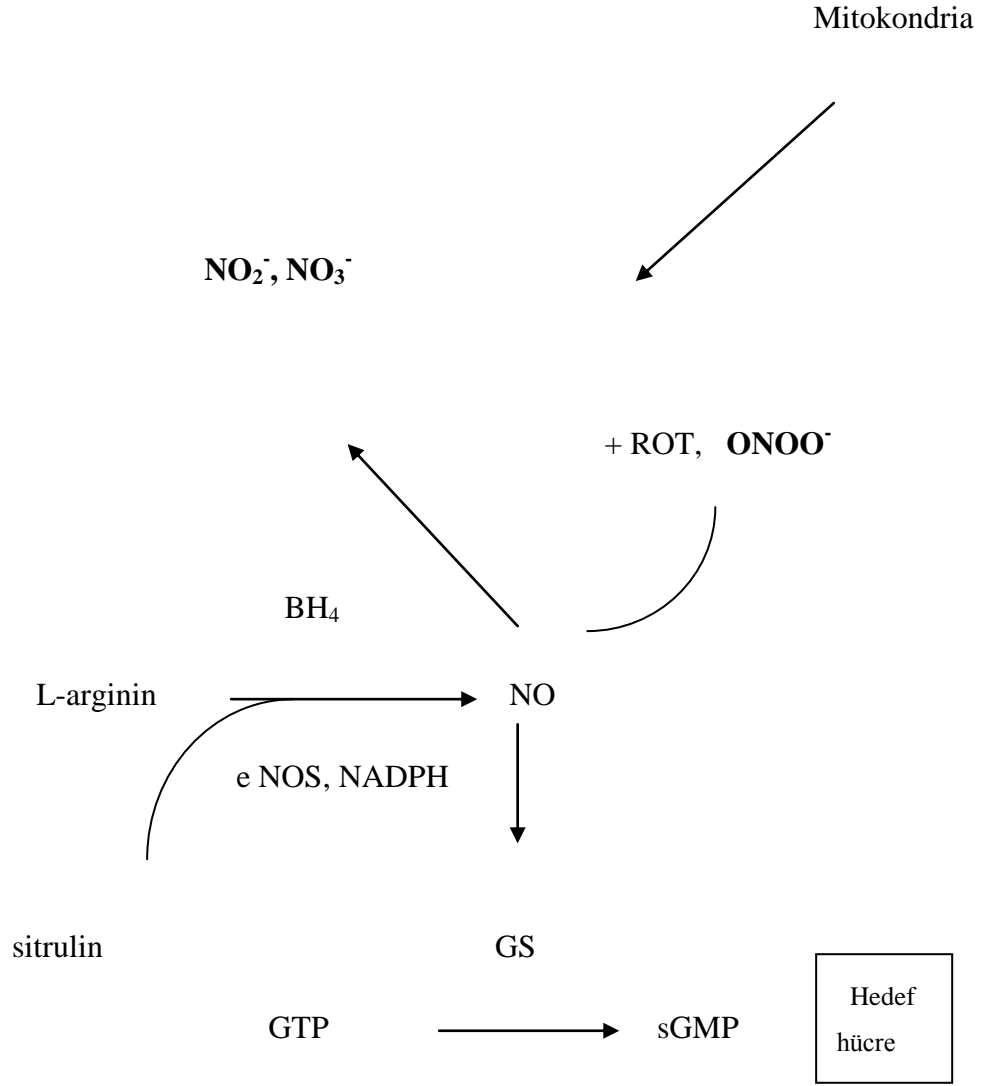
Nitrik oksit ortam havasında belli bir oranda yer alan atmosferik bir gazdır. Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan nitrik oksit serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır. Aköz ortamlardaki yarı ömrü sadece birkaç saniye iken, düşük oksijen konsantrasyonundaki yarılanma ömrü nispeten daha uzundur. Aköz ve lipid ortamların her ikisinde de çözünür olduğu için, sitoplazma ve plazma membranlarına kolayca difüze olabilir. Ekstraselüler ortamda nitrik oksit oksijen ve suyla reaksiyona girerek nitrat (NO₃⁻) ve nitrit (NO₂⁻) anyonlarını meydana getirir. Düşük konsantrasyonlardaki NO toksik değildir (78, 123).

Nitrik oksit sentezi ve etki mekanizması

Nitrik oksit, L-arjininden, NADPH , tetrahidrobiopterin (THB₄), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), hem ve kalmadülin varlığında NOS aracılığı ile sentez edilir. NOS'ın buldukları yere göre çeşitli izoformları vardır. Endotelde bulunana eNOS, sinir uçlarında bulunana, nNOS, makrofajlarda bulunana iNOS denir.

Endotel hücresin de L-arjininden Ca⁺² bağımlı eNOS aracılığı ile sentezlenip salıverilen NO damar düz kas hücrelerinde guanilat siklaz enzimini aktive eder ve guanozin trifosfat (GTP)'dan guanozin monofosfat (GMP) oluşumuna neden olarak gevşeme yanıtını meydana getirir.

Endotel kaynaklı NO trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Antiproliferatif ve etkilidir ve sitotoksiktir (28).



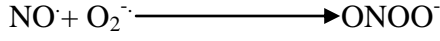
Şekil 5: Endotel kaynaklı NO'nin biyosentezi ve hedef hücrelerdeki etkisi (28)

Sudnikovich ve ark tarafından diyabetik Wistar sıçanların plazma ve aort dokularında, artmış NO₂⁻/ NO₃⁻ oranının melatonin ile azaldığı gösterilmiştir (117). Aydın ve ark. tarafından da tip II diyabetik insanların plazma NO₂⁻/ NO₃⁻ oranlarının yüksek olduğu görülmüştür (8).

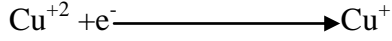
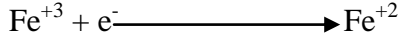
Diyabetik sıçanların aort, kalp, böbrek ve penis gibi birçok dokusunda eNOS ekspresyonunun ve sGMP düzeylerinin azaldığı görülmüştür (18, 19, 91).

V- Peroksinitrit anyonu (ONOO⁻)

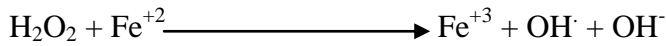
İmmun sistem hücreleri inflamatuvar süreç içerisinde hem O₂⁻ hem NO üretir. Bu koşullar altında NO ve O₂⁻ anyonu etkileşerek oldukça güçlü oksidatif bir molekül olan ONOO⁻ anyonunu meydana getirirler. Bu anyon DNA, lipid, ve proteinlerin oksidasyonuna neden olur ve apoptozisi artırır. Organ hasarına neden olur. eNOS'u okside ederek eNOS eşleşmesini engelleyebilir (109).



VI- Geçiş metalleri (Fe⁺³, Cu⁺²)

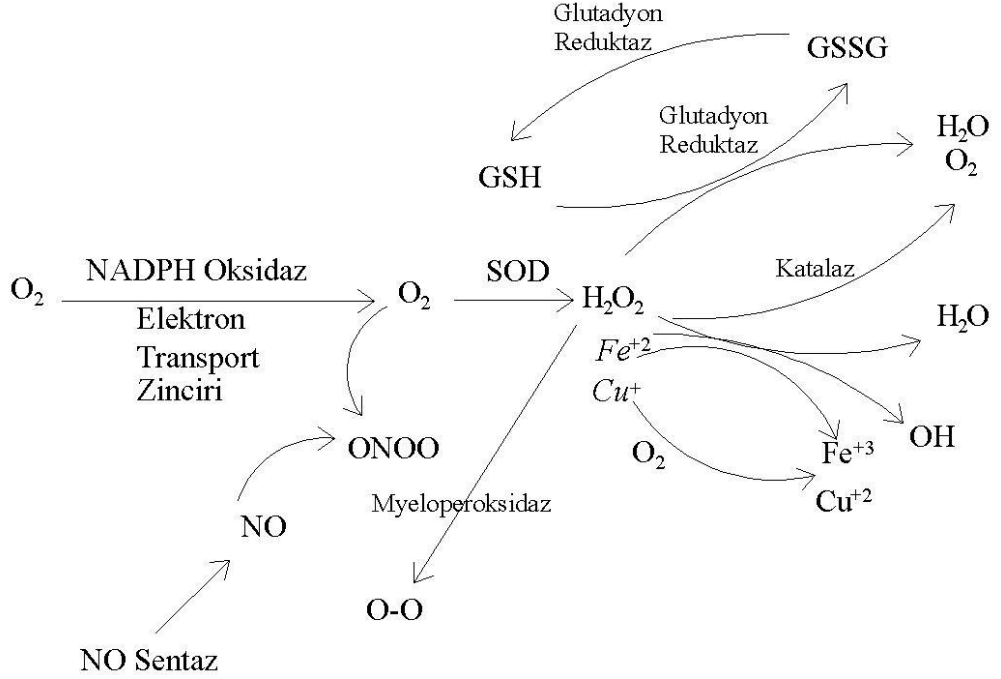


Bir elektronun alınması ve verilmesi durumlarında bu serbest metal iyonları radikal reaksiyonunu hızlandırır. Metal iyonları lipid peroksidasyonu sırasında rol oynarlar. Oluşmuş lipid hidroperoksidlerin parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu katalize ederler. Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler.



Fenton reaksiyonu

(3,78)



Şekil 6: Serbest radikallerin metabolizması (78)

4.6.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidan savunma sistemi denge halindedir. Diyabetlilerde ise bu denge serbest radikaller lehine bozulmuştur. Antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesi ile diyabetik komplikasyon gelişimi önlenebilir. Antioksidanlar üç farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler.

I- Scavenging (temizleyici) antioksidanlar

II- Enzimatik antioksidanlar

III- Metal iyonlarını bağlayan antioksidanlar

I-Scavenging (süpürücü) antioksidanlar:

Bu antioksidanlar, oksidantlara birer hidrojen vererek onları etkisiz hale getirirler. Bunlara, glutatyon, askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten (A vitamini), ürik asit, flavanoidler, koenzim Q, tiyoller'i örnek gösterebiliriz (3, 78, 98).

Deneysel diyabet modellerinde, plazma, aort, penis, kalp, lens, pankreas gibi birçok dokuda GSH seviyesinin azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir (50, 70, 99, 103, 117).

Diyabetik sıçanların plazma, karaciğer, lens ve böbrek dokularında askorbik asit konsantrasyonlarının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (60, 72).

Aksoy ve ark. tarafından diyabetik sıçanların eritrositlerinde artmış MDA, azalmış GSH seviyelerinin E vitamini ve C vitamini ile tersine çevrildiği gösterilmiştir (1). Benzer şekilde E vitaminin diyabetik sıçan ince bağırsağında, lipid peroksidasyonunu azalttığı görülmüştür (112).

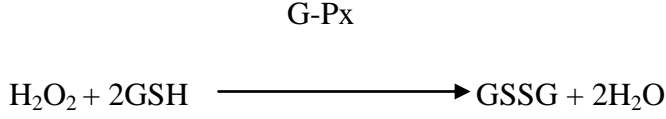
Önemli bir flavanoid olan kuersetin'in diyabetik fare korpus kavernosum dokusunda, NO biyoyararlanımını arttırdığı gösterilmiştir (41).

II-Enzimatik antioksidanlar

Oksidantları tutarak daha zayıf moleküllere çevirirler. En bilinenleri glutatyon peroksidaz (G-Px), süperoksid dismutaz (SOD) dır.

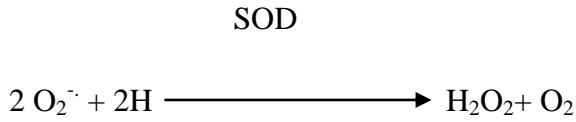
Glutasyon peroksidaz (G-Px)

Her birinde selenosistein içeren dört alt birimden oluşur. Redükte glutasyonu yükseltgerken H_2O_2 'yi de suya çevirir. Böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.



Süperoksid dismutaz (SOD)

Süperoksid dismutaz (SOD) enzimi süperoksid radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür.



Süperoksid dismutazın üç türü vardır. Mitokondride lokalize olana Mn-SOD, sitozolde lokalize olana Cu-Zn-SOD, plazmadakine ise Cu-SOD denir.

SOD, hücreleri süperoksid radikalının zararlı etkilerine karşı korur (3, 68, 78, 98).

Deneysel diyabet modellerinde, karaciğer ve pankreas dokularında G-Px ve SOD aktivitelerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (7, 99, 117).

Diyabetik sıçanların eritrositlerinde de azalmış G-Px ve SOD aktivitelerinin, vitamin C ve vitamin E ile arttığı görülmüştür (1).

III- Metal iyonlarını bağlayan antioksidanlar

Cu^{+1} ve Fe^{+2} gibi metal iyonları, reaktifleri daha güçlü reaktif ürün haline getiren mekanizmalarda katalizör etkilidirler. Bu metaller bağlanarak etkisiz hale getirilirse antioksidan savunma sağlanabilir. Transferrin ve laktoferrin

dolaşımdaki demiri bağlayarak antioksidan etki gösterirken, ferritin dokulardaki demiri bağlar. Seruloplazmin ve albumin de dolaşımdaki bakırı bağlayarak antioksidan etki gösterir (68).

4.6.4. Hiperlipidemi

Diyabette, trigliserid, kolesterol ve DDL düzeylerinin arttığı, YDL seviyesi düştüğü bilinmektedir. Yoshida ve ark. tarafından, yüksek kolesterollü diyetle beslenmiş diyabetik sıçanların artmış serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin E vitamini ile anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (134). Tip II ve tip I diyabetiklerde artmış serum total kolesterol, LDL düzeylerinin fenofibrat ve pitavastatin ile anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (47, 85).

İleri glikozilasyon ürünleri, DDL ile de etkileşime girerek bunların yapılarını bozarlar ve ox-DDL'i oluştururlar. DDL seviyesi değişmese bile, yapılarında değişiklik meydana gelebilir. Reseptörleri tarafından tanınamayan ox-DDL'ler makrofajlar tarafından kontrolsüz bir şekilde hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Köpük hücrelerin damar duvarında birikimi aterosklerozisin birinci basamağını oluşturur.

Ox-DDL 'ler, makrofajların arter intimasında kalış süresini uzatırlar, NO aracılı gevşeme yanıtını inhibe ederler, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktirler, prostoglandin I₂ sentezini inhibe ederler (49, 68, 98, 116).

Feron ve ark tarafından, domuz endotel hücre kültüründe ox-DDL'in, eNOS eşleşmesini kaveolin-I aracılığı ile engellediği gösterilirken (45), in vitro tavşan korpus kavernosumunda da ox-DDL'nin gevşeme yanıtını inhibe ettiği gösterilmiştir (64).

4.6.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, tip II diyabet ile yakın ilişki gösterirken, gelişiminde önemli rol oynar. Fizyolojik şartlarda, insülin kas, karaciğer, adipoz dokudada bulunan reseptörlerine bağlanarak insülin sinyalleyci yolları aktive eder. İnsülin direncinin patogenezinde, hedef dokulardaki insülin etkisi bozulmuştur. Serumdaki insülin seviyesindeki artış, insülin direncinin klinik işaretidir (69).

İnsülin direnci gelişimde obeziteden söz edilirken, bu hipotez halen tam olarak aydınlatılmış da değildir. Obezitede adipoz dokudaki makrofaj ve proinflamatuvar sitokin birikimi artar. Obezitede yağ birikimi adipoz dokunun yanı sıra, karaciğer, kas, kalp ve pankreasta da fazlalaşmıştır. İnsülin direnci ve intramiyoselüler yağ oranı arasında güçlü bir ilişki vardır (81). Obezitede, immun sistemin aktivasyonuna bağlı interlökin6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF- α) düzeylerinde artış meydana geldiği bilinmektedir (69).

Reaktif oksijen türevleri, obezite kaynaklı insülin direncinde önemli rol oynamaktadırlar. Mitokondri bilindiği gibi ana bir reaktif oksijen türevi kaynağıdır. Mitokondrial matriks, peroksid kaynaklı oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. İnsülin rezistansına sahip tip II diyabetiklerde, yağ asitleri mitokondrial matrikste de birikerek lipid peroksidasyonuna zemin hazırlarlar. Hedef dokulardaki yağlanmaya bağlı olarak meydana gelen makrofaj birikimi, ana TNF- α kaynağıdır. Adipoz dokudaki artmış reaktif oksijen türevleri, TNF- α sekresyonunu ve adipozitlerin disregülasyonunu artırarak oksidatif strese neden olurlar (69).

Özet olarak, hiperglisemiye bağlı olarak meydana gelen inflamasyon faktörleri ve reaktif oksijen türevleri tip II diyabette insülin sinyallejici yollarını inhibe ederek insülin direncine neden olurlar.

Du ve ark. tarafından, insülin dirençli sıçanların aort endotel hücrelerinde, serbest yağ asitlerinin, $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna ve iki önemli antiaterojenik enzim, prostasiklin sentaz ve eNOS inaktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (35).

4.7. Diyabetik Endotel Hasarın Patofizyolojisi

Diyabete bağlı meydana gelen endotel hasarın patofizyolojisinde rol oynayan etkenlerden yukarıda kısaca bahsedilmiştir. Bu etkenler sadece kendi başlarına veya birbirleri ile etkileşerek endotel hasar gelişimine neden olurlar. Etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmış değildir (5).

Oksidatif stress, endotel hasar oluşumunda önemli bir mekanizmadır. Oksidatif stress sonucu meydana gelen ROT tek başına veya diğer mekanizmaları harekete geçirerek etki gösterebilirler (5).

Bilindiği gibi diyabetik endotel disfonksiyonundan, endoteldeki NO üretiminin azalması sorumlu tutulmaktadır. NO biyoyararlanımını azaltan bütün mekanizmalar endotel hasara katkıda bulunur. Mitokondriyal O_2^- radikalinin ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumunu artırdığı ve protein kinaz C aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir (84). Protein kinaz C aktivasyonuna bağlı olarak NADPH tüketimi azalır, bunun sonucunda da eNOS aktivitesi düşebilir. Protein kinaz C aktivasyonu da karşılıklı olarak reaktif oksijen türevi oluşumunu artırabilir (55). İleri glikozilasyon ürünlerinin de reseptörleri ile etkileşime girerek, karşılıklı olarak O_2^- oluşumunu artırdıkları gösterilmiştir (48).

Süperoksid radikalinin endoteldeki NO ile etkileşime girerek, $ONOO^-$ oluşumuna neden olduğu görülürken (22), ROT'nin direk etkisinden söz edilebilir. Diyabetli sıçanların korpus kavernosum dokusunda O_2^- seviyesinin arttığı ve sGMP seviyesinde azalma meydana geldiği görülmüştür (18).

İleri glikozilasyon ürünlerinin ayrıca reseptörleri aracılığı ile TNF- α oluşumunu hızlandırdıkları gösterilirken (48), TNF- α 'nın oksidan hasardaki önemli etkisi bilinmektedir.

Protein kinaz C aktivasyonu da direk olarak NO biyoyararlanımını düşürerek oksidatif strese neden olur (67). Hiperglisemiye bağlı aktive olmuş polioliol yolağının inhibe edilmesi ile NADPH seviyelerinde anlamlı artışın meydana geldiği görülmüştür (113). Buna bağlı olarak, NADPH bağımlı enzim eNOS'un aktivitesinde artış söz konusu olabilir.

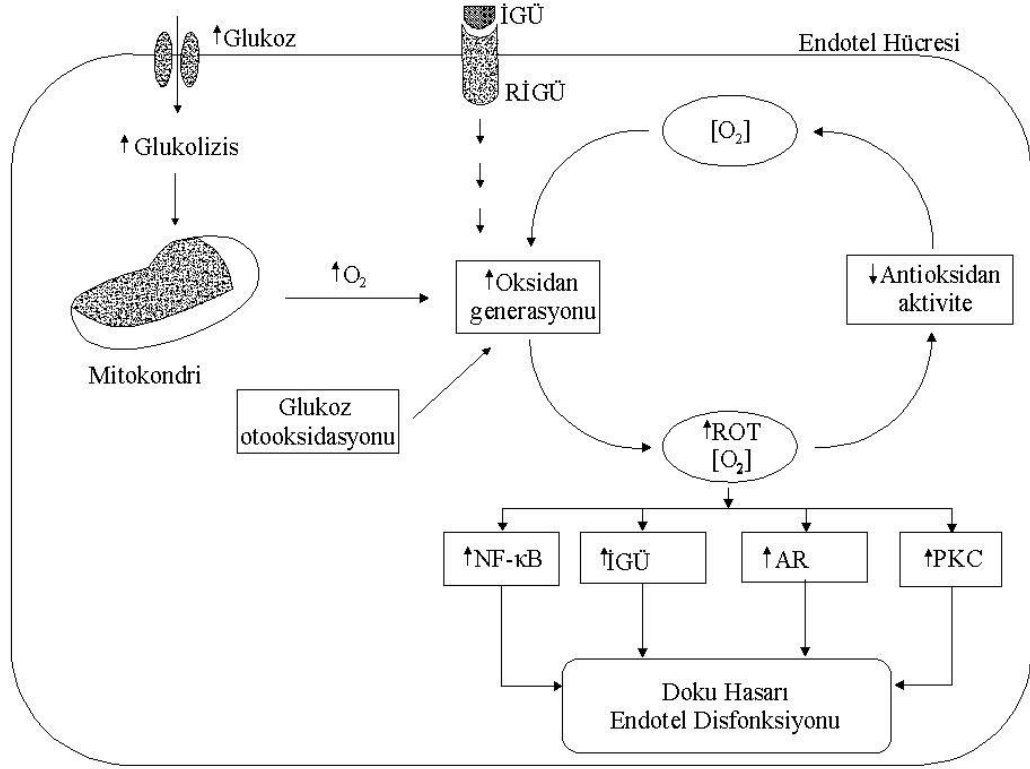
Başka bir çalışmada hiperglisemiye bağlı oksidan hasarın kompetitif NOS antagonisti olan ADMA seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak NOS aktivitesinde azalma meydana gelebilir (132).

Antioksidan özellikteki melatoninin, diyabetli sıçanlarda korpus kavernozum ve aort dokusundaki düşmüş antioksidan enzim glutatyon peroksidaz seviyesini

artırdığı görülmüştür. Buradan, diyabetteki antioksidan savunmada G-Px'in öneminden söz edilebilir (92). Güçlü antioksidan özellikteki E vitamini ve C vitamininin de diyabete bağlı oksidan hasarı tersine çeviren olumlu etkileri görülmüştür (12, 112).

İnsülin'in sağlıklı bireylerde NO kaynaklı vazodilatasyon sağladığı ve insülin dirençli bireylerde bu vazodilatasyonun bozulduğu bilinmektedir. Metformin gibi insülin duyarlılığını artıran ilaçlarla endotel bağımlı vazodilatasyonunu artığı görülmüştür (75). İnsülin direncinde yüksek serbest yağ asidi seviyesi önemli rol oynarken, buna bağlı, O_2^- oluşumunu artırdığı ve prostasiklin seviyesi ve eNOS aktivitesinin düştüğünü gösteren çalışma vardır (29).

Diyabette adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımının arttığı bilinmektedir. Serbest yağ asitleri çeşitli mekanizmalarla endotel fonksiyonu bozabilirler (34). İnsan ve hayvan modellerinde yağ asidi infüzyonunun endotel bağımlı gevşemeyi bozduğu gösterilmiştir (114).



Şekil 7: Diyabetik endotel disfonksiyonun patofizyolojisi (69)

4.8. Diyabet Tedavisi

-İnsülin

-Oral Antidiyabetikler

-Sülfonilüre türevleri

I. kuşak : Tolbutamid, Klorpropamid

II. kuşak:Glipizid

-Biguanid bileşikleri (Metformin)

-İnsülin'e duyarlaştırıcılar (Glitazonlar) (Rosiglitazon, Pioglitazon)

-Diğerleri (Glukozidaz inhibitörleri, Aldoz redüktaz inhibitörleri) (62)

4.8.1. İnsülin Yapısı, Sentezi

İnsülin direk veya indirek olarak vücuttaki bütün dokularını etkileyen, glukoz, amino asitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik ve anabolik bir hormondur.

İnsülin 51 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur ve molekül ağırlığı 5805 Da dır. Amino asit zincirleri A ve B olmak üzere iki tanedir. Zincirler birbirine iki disülfür (S-S-) köprüsü ile bağlanmıştır.

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında sentez edilir. İnsülin sentez eden beta hücreleri adacık içindeki hücrelerin %60-80'ini oluşturur. Beta hücrelerinde insülin, prekürsör proinsülin molekülünden, proteolitik enzimler (prohormon konvertazları, PK1 ve PK2) aracılığı ile sentez edilir (115).

4.8.2. İnsülin Salıverilmesi

Pankreastaki Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi çeşitli uyarılarla gerçekleşebilir. Beta hücreleri yenilen besinler tarafından uyarılırken, en duyarlı olduğu besin glukozdur. İnsülin salınımı iki fazda gerçekleşir. Birinci fazda, artmış kan glukoz seviyesine yanıt olarak insülin birden yükselir. İkinci fazda salınım dengededir, yeni oluşmuş veziküllerden insülin salınımı şekerden bağımsızdır.

Birinci fazda;

-Glukoz beta hücrelerine GLUT 2 aracılığı ile girer.

-Glukoz glikolizise girer ve oksidasyon sonucu çoklu yüksek enerjili adenosin trifosfat (ATP) molekülü oluşur.

-ATP/ADP oranına göre, ATP bağımlı K^+ kanalları kapanır ve hücre membranı depolarize olur.

-Depolarizasyonla Ca^{+2} kanalları açılır ve hücreye Ca^{+2} girer.

-Artmış Ca^{+2} seviyesi aktivasyona neden olur (54).

4.8.3. İnsülin Salıverilmesinde Rol Oynayan Faktörler

-Besin öğeleri

Bunlar yemek esnasında, insülin salıverilmesini düzenleyen ana etkenlerdir. Bunlar mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra doğal olarak etkinlik gösterdikleri gibi i.v. infüzyonla verildiklerinde insülin salıverilmesini artırır.

-Karbonhidratlar:

Bunlar; glukoz, fruktoz ve mannoz'dur. Fruktoz mide-barsak kanalından absorpsiyonu sırasında glukoz'a dönüşerek etkinlik kazanır.

-Amino asitler:

Proteinlerin sindirilmesi sonucu oluşan amino asitlerin çoğu insülin salıverilmesini artırır. Bazılarının etkili olabilmesi için, ortamda glukoz bulunması gerekir. En güçlü etkili olan arjinin, glukoz varlığında etkisini gösterir.

-Yağ asitleri:

Yağlı besinlerin sindirimi sonucu oluşan veya i.v. infüzyonla verilen yağ asitleri insülin salıverilmesini artırır. Fakat etkinlikleri glukoz ve arjinin'e göre düşüktür.

-Mide-barsak kanalı hormonları

Besinlerin sindirim sonucu oluşan öğelerin absorpsiyonu, mide-barsak mukozasından barsak hormonlarının salıverilmesine neden olur. Bunlar gastrin inhibitör polipeptid, glukagon benzeri peptid-1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal peptid (VİP) ve enteroglukagondur. Bunlar, glukozun stimulan etkisini amplifiye ederek, indirekt olarak insülin salgılanmasını artırır.

-Glukagon

Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde, insülinle birlikte önemli rol oynar. Bu fonksiyonunu gerek karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkisiyle, gerekse insülin salgılanmasını artırmak suretiyle yapar. İnsülin glukagon salgılanmasını, direk parakrin etkiyle inhibe ettiği halde, glukagon insülin salgılanmasını indirek olarak (glisemiği artırmak suretiyle) stimule eder. Glukoz, insülin salgılanmasını artırırken, öte yandan glukagon salıverilmesini inhibe eder. Amino asitler ise, her iki hormonun salıverilmesini artırır.

Diğer hormonlar

Bu hormonlar beta hücrelerinden salgılanmayı, plazmadaki substrat düzeyini değiştirerek indirek olarak yaparlar. Bunlar, büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, estrojenler, projesteron ve somatomotropindir.

Sinirsel düzenlemeler

Sempatoadrenal hiperaktivitenin egemen etkisi, insülin salgılanmasını inhibe eder. Vagus stimülasyonu insülin salgılanmasını artırır ve bu etki atropinle bloke edilir (61, 62).

4.8.4. İnsülin'in Endokrin etkileri

İnsülin'in karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerindeki etkileri önemlidir.

Tablo 1: insülin'in endokrin etkileri (61)

<p>Karaciğere üzerine olan etkileri</p> <p><i>Antikatabolik etki</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Glukojenolizi inhibe eder.-Yağ asitleri ve amino asitlerin keto asitlere dönüşümünü inhibe eder.-Amino asitlerin glukozu dönüşümünü inhibe eder. <p><i>Anabolik etki</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Glukozun glukojen olarak depolanmasını sağlar.-Trigliserid sentezini ve çok düşük dansiteli lipoprotein oluşumunu artırır.
<p>Kas üzerine olan etkileri</p> <p><i>Protein sentezini artırır.</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Amino asit transportunu artırır.-Ribozomal protein sentezini artırır. <p><i>Glukojen sentezini artırır.</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Glukoz transportunu artırır.-Glukoz sentezini başlatır ve fosforilazı inhibe eder.
<p>Yağ dokusu üzerine olan etkileri</p> <p><i>Trigliserid depolanmasını artırır.</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Trigliseridleri lipoproteinlerden hidroliz etmek için lipoprotein lipazı aktive eder.-Lipoprotein transportuyla taşınan yağ asitlerini depolar, intraselüler lipazı inhibe eder

4.8.5. İnsülin analogları, insülin ,müstahzarları ve uygulaması

İnsülin analogları, insülinin, DNA yapısındaki amino asid dizilişinin değiştirilmesi ile elde edilirler. İnsülin gibi glisemik kontrolünü sağlayabilirler.

Bu modifikasyonlarla iki tip insülin analogu elde edilir. İnsüline göre, emilimleri daha hızlıdır, daha çabuk etki gösterirler ve 8-24 saat gibi sürede yavaşça etki göstererek bazal insülin seviyesini sağlarlar.

a-Hayvan İnsülinleri

b-Kimyasal ve enzimatik modifiye insülinler

c-Non-heksamerik insülin analogları

NPH insülin (Humulin N, Lilly)

Aspart insülin (Flexpen, Novo Nordisk)

d-Değiştirilmiş izoelektrik nokta insülinler

Glarjin (Lantus, Sanofi-aventis)

a-Hayvan insülinleri

Değişik hayvan türlerinin insülinlerinin amino asit dizilişleri hemen hemen aynıdır. Domuz insülini, sığır insülinine göre insan insülinine daha benzerdir. Hayvan insülinleri nadiren de olsa alerjik reaksiyona neden olabilir. Alerjik reaksiyondan, insülinde çok içindeki katkı maddeleri sorumludur.

b-Kimyasal ve Enzimatik Modifiye İnsülinler:

Domuz insülinin, amino asid yan zincirinin kimyasal olarak değiştirilmesi ile biyoyararlanımı artırılabilir.

c-Non-heksamerik insülin analogları:

Modifiye edilmemiş insan ve domuz insülinleri çinko ile kompleks oluşturularak heksamer hale getirilebilirler. Heksamer formunda insülin reseptörlerine bağlanamaz ve kan şekerini dengeleyici etkisi yavaştır. İnsülin'in çinko kombinasyonları basal insülinin yavaş salınımı için kullanılırlar. Basal insülin, vücudun yemeklerden sonra ihtiyacı olan insülin hariç, gün boyu ihtiyacı olan insülinidir.

d-Değiştirilmiş izoelektrik nokta insülinler:

Bu insülin analogları, insülinin bazal seviyesini dengede tutarlar, 24 saatten fazla etki gösterebilirler (<http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin-analog>'2011-06-06).

İnsülin Enjeksiyonu

İnsülin GIS'te parçalandığı için sadece parenteral uygulanır. Acil durumlar dışında sadece cilt altı verilir.

İnsülin preparatları etki sürelerine göre; kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar (62).

Tablo 2: İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre sınıflandırılması (62)

Tür	Preparat	Etkinin başlama süresi	Doruğa erişme (sa)	Yaklaşık devam süresi (sa)
Kısa etkili	-Nötral regüler insülin	15-30 dk	1-3	5-7
	-Semilente insülin	30-60 dk	4-6	12-16
Orta etkili	-İzofan insülin (NPH insülin)	2-4 sa	8-10	18-24
	-Karma lente insülin	2-4 sa	8-10	18-24
Uzun etkili	-Protamin çinko insülin	7 sa	16-18	32-36
	-Ultralente insülin	7 sa	8-14	25-36

4.8.6. İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

Hipoglisemi

İnsülin tedavisinin en sık görülen yan etkisidir. Tip 1 diyabetlilerde Tip II'lere göre daha sık görülür. Yemeğin atlanması ve gecikmesi veya olağan dışı fazla egzersiz, bu hastalarda hipogliseminin en sık görülen nedenidir.

Kan glukoz düzeyinin 50-60 mg/dl'nin altına düşmesiyle belirtiler belirgin hale gelir. Kan glukoz düzeyi 35mg/dl nin altına düştüğünde konvülsiyonlar görülür. Düşme çabuk olursa, refleks sempatik hiperaktivite meydana gelir. Adrenalin salınmasına bağlı olarak, taşikardi, terleme, kan basıncı yükselmesi, titreme, sinirlilik meydana gelir. Açlık ve halsizlik hissedilir. Seyrek olarak bradikardi görülebilir. Glukoz düzeyi yavaş düşerse beyin hücrelerinin yakıt gereksinmesinin yeterince karşılanamamasına ait belirtiler tabloya egemen olur. Yukarıdaki belirtilere eşlik eden SSS belirtileri, baş ağrısı, mental konfüzyon, anlamsız konuşma, görme bulanıklığı ve diplopi, amnezi ve motor koordinasyon bozukluğudur. Düşme devam ederse, nihayet koma ve konvülsiyonlar gelişir; bu son belirtiler nadiren, ön belirtiler belirgin hale geçmeden, birden gelişebilir. Hipoglisemi devam ederse beyinde lezyon gelişir.

İnsülin alerjisi

İnsülin alerjisi, bazı insülin preparatlarına karşı gelişebilen ani bir hipersensitivite reaksiyonudur. Nadir görülür. Mast hücrelerinden histamin salınımına bağlı, İgE türü antikorlar oluşması nedeniyle lokal alerjik reaksiyon oluşur. Domuz insülini yapıcı insan insülinine daha fazla benzemektedir. Sığır ve domuz insülinine birlikte içeren karma insülin preparatlarının immünojenitesi en fazladır.

Kilo alma, obezite

İnsülin'in anabolik etkisi nedeniyle, insülin tedavisi, hastanın kilo almasına neden olabilir. Bu, günlük doz yüksekse daha belirgin olur.

Lipodistrofi

Belirli yere yinelenerek sürekli insülin injeksiyonu yapıldığında ciltaltı yağ dokusunun atrofiye uğraması sonucu orada bir çukurluk oluşur. Önlenmesi için, aynı yere sık enjeksiyon yapılmaması önerilir. Yüksek konsantrasyonlu insan veya domuz insülini preparatlarının geliştirilmesiyle bu komplikasyonun görülme oranı azalmıştır (61, 62).

4.9. Pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*)

Pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*), dikotiledonlar sınıfına ait, Chenopodiaceae (ıspanakgiller) familyasından, kendiliğinden kırlarda yetişen veya sebze bahçelerinde yetiştirilen, otsu bir bitkidir. Pazı, yabani pancarların alt türlerinden biridir. Pazının yaprakları iri, kökleri dallı ve az etlidir. Pazı serin toprak seven geniş yapraklı bir bitkidir. Birinci yıl büyük geniş yapraklar verir; ikinci yıl çiçek açıp, tohum bağlar. Yapraklarında A ve C vitamini çok olduğundan besleyicidir.

Pazı, ülkemizde yaygın olarak yetişmektedir ve halk arasında da antihiperglisemik etkisi bilinmektedir. Türkiye’de pazı daha çok büyük şehirlerdeki sebze bahçelerinde yetiştirilir. Mart sonundan temmuza kadar ekilir. Kışa kadar hasat edilir. İyi ve bakımlı bitkilerden yılda 4-5 defa yaprak kesilebilir.

Halk arasında yabani ıspanak ve yaban pancarı da denilmektedir. Pazının kaynatılan yapraklarının suyunun şeker hastalığına iyi geldiği söylenmektedir. Kara pazı da denilen bir türünün tohumu kusturucu olarak kullanılır (133, 136).



Resim 1: Pazı (*Beta vulgaris* L. var. cicla)

4.9.1. Pazı'nın kimyasal içeriği ve yapısı

Pazının, fotokimyasal olarak incelendiğinde, bazı yağ asitleri (110), fosfolipidler, glikolipidler (135), polisakkaridler (95), askorbik asit (94), folik asit (42), pektin (39), saponin (74), flavonoidler (33) içerdiği görülmüştür.

Sulu pazı ekstresinin, antosiyanin, flavanoid, prolin ve fenolik bileşik içerdiği ve total fenol içeriğinin 31.09 ± 3.34 $\mu\text{g}/\text{mg}$, olduğu gösterilmiştir (104).

4.9.2. Pazı'nın antitümör etkisi

Ninfali ve ark. tarafından, MCF-7 insan meme kanseri hücre kültüründe pazı'nın içeriğindeki bazı fenollerin DNA sentezini inhibe ettiği görülmüştür (83).

4.9.3. Pazı'nın antioksidan etkisi

Pyo ve ark. tarafından, pazı yapraklarının alkollü ekstresinin antioksidan ve radikal süpürücü etkisi gösterilirken (97), benzer şekilde Saçan ve ark. tarafından da, pazı yapraklarının sulu ekstresinin de radikal süpürücü etkisi gösterilmiştir (104). Bu çalışmalardan, antioksidan ve radikal süpürücü etkinin

fenolik konsantrasyon ile arttığı ve sulu ekstrenin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikali (DPPH) süpürücü etkisinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kim ve ark. tarafından pazı tohumundan elde edilen 4 tane fenolik bileşiğin, murine makrofaj RAW 264.7 hücre kültüründe nitrit oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (65).

Literatürde, pazı ekstresinin, karaciğer, lens, kalp aort gibi birçok dokuda azalmış GSH seviyesini artırdığı, artmış lipid peroksidasyonunu (LPO) azalttığı gösterilmiştir (106, 119, 131).

4.9.4. Pazı'nın diyabet komplikasyonları üzerine olan etkileri

Bu bulgulara dayanarak, pazının diyabete bağlı birçok organ hasarında etkileri incelenmiştir. Bir çalışmada, pazı ekstresinin, pankreastaki azalmış beta hücrelerinin sayısını artırarak insülin salınımına sebep olduğu ve kan glukoz seviyesini dengede tuttuğu gösterilmiştir (20). Ayrıca, diyabetli hayvanlarda, artmış serum üre ve kreatinin düzeylerini düşürdüğü görülürken, böbrekler üzerine de koruyucu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (128). Özsoy ve ark. tarafından, diyabetik sıçanlarda, pazı ekstresinin artmış serum ALT, AST, ALP aktivitelerini, sialik ve ürik asit seviyelerini, karaciğer non-enzimatik glikozilasyon seviyelerini düşürdüğü, azalmış GSH seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (106). Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların lenslerinde ve ciltlerinde de, diyabete bağlı olarak artmış non-enzimatik glikozilasyon seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (120, 131). Yine streptozotosinle oluşturulan diyabette aorta ve kalp dokusunda da, artmış LPO'nu düşürdüğü ve azalmış GSH'ı yükselttiği gösterilmiştir (119). Bu bilgiler ışığında diyabete bağımlı kardiyovasküler komplikasyonlarda ve erektil disfonksiyon üzerinde de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Çözeltiler

Sitrat tamponu pH 6 (Lab Vision)

Streptozotosin (Sigma) : 65 mg/kg STZ 0.01 mol sitrat tamponunda çözüldürülerek hazırlandı.

ADMA Direct Elisa Kit(Immun diagnostik)

LDH acivity kit (Biolabo)

Nitric Oxide assay kit (Assay designs)

cGMP Activity Assay Kit (Biovision)

%10 'luk formol çözeltisi

Heparin (nevparin 25.000 u, Mustafa nevzat)

Ketamin (ketalar, pfizer)

NPH insülin (insulatard HM penfill, Novo Nordisk)

İzotonik sodyum klorür çözeltisi (Eczacıbaşı, baxter)

Pazı çözeltisi: Sulu ekstre hazırlamak için 40 g bitki balona konularak üzerine 400 ml distile su ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 2 saat reflüks edildi. Elde edilen karışım, soğutulduktan sonra süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü önceden darası alınmış balona alındı. Balon, rota evaporatöre yerleştirildi ve karışımın suyu düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstre miktarı tartıldı ve ekstre -20°C de derin dondurucuda saklandı. Sıçan başına 2g/kg dozunda uygulandı.

5.2. Araç ve Gereçler

- Kan basıncı ve intrakavernoz basınç ölçüm aleti (IITC INC. COMMAT model 29, 229 and model 179 amplifiers), ISO 150 C stimulus isolation power supply
- Ekokardiyografi cihazı, 12 MHz lineer transducer ve 5-8 MHz sektör prob (Vivid 3, General Electric Medical Systems Ultrasound, Tirat Carmel , Israel)
- Luminometrede (EG & G Berthold Junior LB 9509, Almanya)
- Spektrofotometre (Shimadzu, UV-1208)
- Santrifüj (Hettich Universal)
- Homojenizatör (Janke and Kunkel, T25)
- Ultrasonik banyo (Julabo JC)
- Derin dondurucu (Nuarire, NU-6512E)
- Glukometre (One Touch ultra, lifescan)
- Glukoz stripi (plusmed, pM 1-300/s50)

5.3. Gruplar ve deney protokolü

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Deney süresince laboratuvar koşullarına ($21^{\circ}C \pm 2$, 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık) alıştıran sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Diyabet grubu kendi arasında 4 alt gruba ayrıldı. (n=8)

1- Kontrol grubu (K): 15. günden itibaren 45 gün süreyle hergün 2 ml serum fizyolojik gavaj yolu ile oral olarak verilmiştir.

2-Pazı grubu (P): 15. günden itibaren 2 g/kg dozunda pazı ekstresi oral yoldan 45 gün süresince uygulandı.

3-Diyabet grubu (D): 65 mg/kg STZ uygulamasını takiben 24 saat sonra kan glukozu 200 mg/dl'nin üstünde olan hayvanlar 4 gruba ayrıldı.

3A-Diyabet grubu (D): 65 mg/kg STZ uygulamasını takiben 24 saat sonra kan glukozu 200 mg/dl'nin üstünde olan hayvanlardan oluşan bu gruba deneyin 15 gününden başlanarak 45 gün süresince oral yoldan serum fizyolojik verildi.

3B-Diyabet +pazı grubu (D+P): 65 mg/kg STZ uygulamasını takiben 24 saat sonra kan glukozu 200 mg/dl'nin üstünde olan hayvanlara deneyin 15. gününde başlanarak 2 g/kg dozunda pazı ekstresi oral yoldan 45 gün süresince uygulandı.

3C-Diyabet +insülin (D+I): 65 mg/kg STZ uygulamasını takiben 24 saat sonra kan glukozu 200mg/dl'nin üstünde olan hayvanlara deneyin 15. gününde başlanarak 45 gün süreyle 6U/kg/gün insülin s.c. uygulandı.

3D-Diyabet+Pazı+insülin grubu (D+P+I): 65 mg/kg STZ uygulamasını takiben 24 saat sonra kan glukozu 200mg/dl'nin üstünde olan hayvanlara deneyin 15. gününde başlanarak 45 gün süreyle 2 mg/kg pazı ekstresi ve 6U/kg/gün insülin s.c. uygulandı.

Deney öncesi tüm gruplarda 12 saat açlığı takiben kan glukoz değerleri, vücut ağırlıkları, kan basınçları, intrakavernoz basınçları ölçüldü ve kalpte ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Diyabetli gruplarda 65mg/kg STZ uygulamasını takiben 24. saatte kan glukoz değerleri ölçüldü ve kan glukoz değeri 200 mg/dl'nin üstünde olanlar hiperglisemik olarak değerlendirildi. Kan glukoz değerleri ve vücut ağırlıkları tüm gruplarda 2 haftada bir ölçülerek tekrarlandı. 8 hafta sonunda tüm ölçümler tekrarlandı ve hayvanlar dekapite edildi. Tüm gruplardaki hayvanların kan ve doku (kalp, aort ve korpus kavemosum) örnekleri alındı. Kalp dokuları serum fizyolojik ile yıkandıktan hemen sonra filtre kağıdında kurutuldu ve tartıldı.

Tüm gruplardan alınan kan örneklerinin serumları alınarak derin dondurucuda saklandı. Serum ADMA, LDH, ve $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ tayinleri yapıldı.

Doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formol çözeltisine alınarak ışık mikroskobu ile histolojik inceleme için saklandı. Bir kısmı, GSH ve MDA, NO,

sGMP, luminol, lusigenin kemilüminesans tayinleri için derin dondurucuda saklandı.

5.4. Kan glukoz değerleri ve vücut ağırlıkları ölçümü

Hayvanların vücut ağırlıkları 12 saat açlığı takiben deneyin başlangıcında ölçüldü. 8 hafta boyunca 2 haftada bir ölçümler tekrarlandı.

Kapiller (hemotakrit) tüp, göz çukuruna 45° C'lik açı ile batırıldı ve göz sinüsünden kan örnekleri alındı. 8 hafta boyunca 2 hafta ara ile düzenli olarak ölçüldü.

5.5. Kan basıncı ve intrakavernoz basınç ölçümü

Sıçanlar pentobarbital (30mg/kg) ile anestezi edildikten sonra, sırtüstü yatırılarak trakeleri (PE-240 polietilen tüp ile) kanüle edildi. Karotid arter ortalama sistemik arter basıncını ölçmek için kanüle (PE-50 tüp ile) edildi. Kan basıncı, IITC INC., model 29, 229 and model 179 amplifiers ölçüldü ve bilgisayara bağlanarak sürekli kayıt alındı. Sol jugular ven sıvı uygulanması için kanüle edildi ve 250U/ml heparin kanüle edilen tüpe uygulandı ve sürekli intrakavernoz basınç ölçümü için transdusera bağlandı. Ana pelvik ganglion ve kavernal sinir belirlendi ve stimulatör kavernal sinirin etrafına yerleştirildi. Ortalama arter kan basıncı ve intrakavernoz basınç transduser aracılığı ile sürekli ölçüldü. Intrakavernozal sinir stimülasyonu, 15 Hz frekans, pulse genişliği 30s ve 2,5-5-7,5 V ile yapıldı. Uyarı süresi, 2-3 dk aralıklarla 1 dk olarak tutuldu. Total erektil cevap veya total IKB erektil eğrinin altında kalan (AUC, mmHg/s) olarak belirlendi (18).

5.6. Ekokardiyografik inceleme

Ölçümler ve hesaplamalar aynı pediatrik kardiyolog tarafından American Society of Echocardiography Guidelines'a göre yapıldı.

Ekokardiyografik ölçümler parasternal kısa aks veya uzun aks pozisyonunda, papiller kas seviyesinden iki boyutlu görüntü eşliğinde, M-Mode kullanılarak ardı ardına en az 6 kardiyak siklus görüntülendikten sonra

interventriküler septum (IVS), sol ventrikül genişliği (LVD), sol ventrikül arka duvar kalınlıkları (LVPW), sistolde (s) ve diastolde (d) ölçüldü. Aorta(Ao) ve sol atrium (LA) ise M-Mode kullanılarak parasternal uzun aks pozisyonunda aort kapak seviyesinden ölçüldü. Mitral kapak Doppler akımı, E ve A dalga velositeleri apikal dört boşluk (4 chamber) pozisyonunda kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), M-Mode görüntüsü üzerinden $\% EF = (Dd)^3 - (Ds)^3 / (Dd)^3 \times 100$ formülü ile, kısalma fraksiyonu (FS) ise $\% FS = Dd - Ds / Dd \times 100$ formülü ile hesaplandı. Ekokardiografide insanlarda kullanılan standart pozisyonlar kalbin aksının daha dik olmasına bağlı olarak bire bir elde edilemedi, ancak en yakın pozisyonlardan ölçüm yapıldı.

Anestezi için 50 mg/ml Ketamin içeren solüsyondan 1,5 ml/kg (75 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak çalışma yapıldı. Hiçbir hayvanda anesteziye bağlı komplikasyon izlenmedi (108).

5.7. Serumda yapılan incelemeler

5.7.1. ADMA tayini

Serumda ADMA tayini ADMA direkt elisa kit ile yapıldı. Eliza 620 nm dalga boyunda okundu.

5.7.2. LDH tayini

Serumda LDH aktivitesi tayini, Biolabo LDH aktivite kit ile yapıldı. Spektrofotometrede 340 nm de okundu.

5.7.3. NO₂⁻/NO₃⁻ tayini

Serumda NO₂⁻/NO₃⁻ tayini, Nitrik oksit kit ile yapıldı. Eliza 520 nm dalga boyunda okundu.

5.8. Dokularda yapılan incelemeler

5.8.1. MDA Tayini

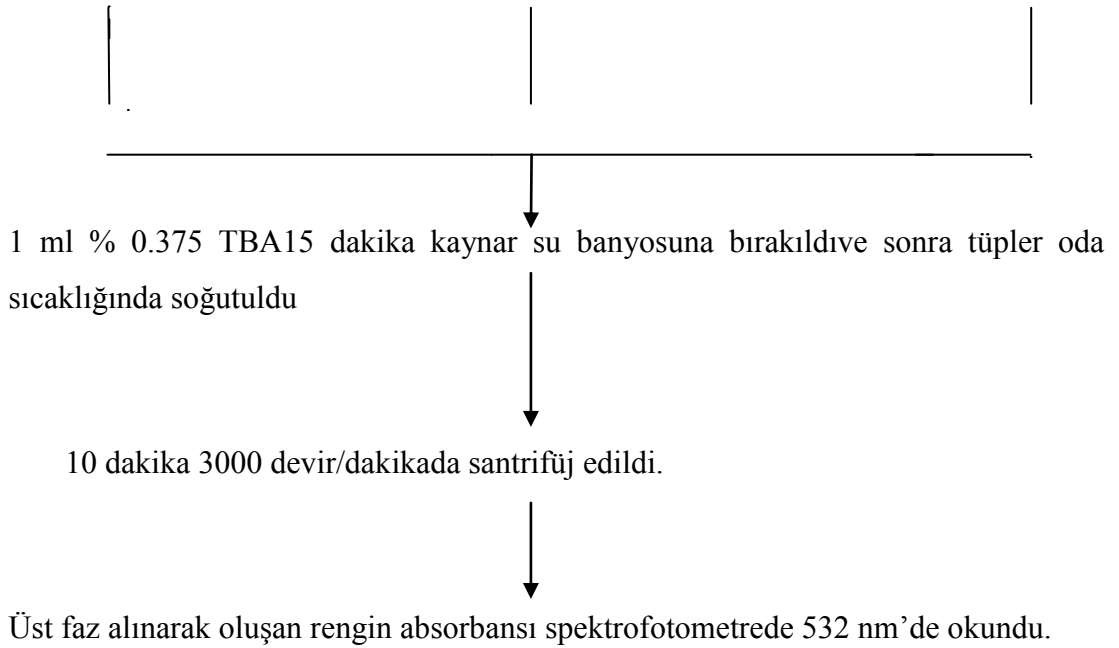
Dokuda malondialdehit (MDA) tayini, Beuge yöntemine göre yapıldı (13). Malondialdehit tayininde GSH tayini için hazırlanan % 10'luk homojenatlar kullanıldı.

Gerekli Çözeltiler

TBA (Tiyobarbitürik asit) çözeltisi: % 0.375 g TBA ve % 15'lik TCA içeren çözelti, 0.25N HCl ile hazırlandı. **Standart Çözeltisi:** 1,1,3,3 tetraetoksipropan'ın 10 mM'lık stok çözeltisinden farklı seyreltmeler yapılarak çalışıldı.

Deneyin Yapılışı:

Kör	Standart	Numune
0.5 ml 150 mM KCl homojenat	0.5 ml standart çözeltisi	0.5 ml böbrek



5.8.2. GSH Tayini

Dokuda GSH (Glutasyon) tayini Ellman yöntemine göre yapıldı (14). Dekapitasyondan hemen sonra çıkarılan dokular serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra filtre kağıdı ile kurutuldu, tartıldı. Ika Werk homojenizatöründe buz üstünde 150 mM KCl çözeltisiyle %10'luk homojenatı hazırlandı.

Gerekli Çözeltiler:

0,3 M Na₂HPO₄

10 mM DTNB (5,5-Ditiyo-Bis (2nitro benzoik asit), Ellman): 39.63 mg DTNB % 1'lik sodyum sitrat ile 10 ml'ye tamamlandı.

% 20'lik TCA (Trikloroasetik asit)

Standart Glutasyon Çözeltisi: 50 mg glutasyon distile suda çözüldü, 5 ml'ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı:

0.4 ml % 10'luk homojenat+0.2 ml % 20'lik TCA karıştırıldı

↓
.15 dakika 3000 devir/dakikada santrifüj edildi.

↓
Üst fazda GSH çalışıldı, çökelti atıldı.

Kör	Standart	Numune
0.2 ml 150mM KCl	0.2 ml standart çözeltisi	0.2
ml üst faz		

1 ml 0.3 M Na₂HPO₄ + 0.05 ml Ellman çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı, 5 dakika bekletildi ve oluşan rengin absorbanası spektrofotometrede 412 nm de okundu.

5.8.3. Luminol, lusigenin tayini

Operasyon sonrası alınan dokular önce 10-35 mg'lık küçük parçalara ayrıldı, sonra 2 mL PBS + HEPES (0.5 M PBS ve 20 mM HEPES) tamponu içeren sayım tüplerine aktarıldı. Kemilüminesans ölçümleri Luminometrede (EG & G Berthold Junior LB 9509, Almanya) luminol ve lusigenin probuları kullanılarak yapıldı. Lusigenin aracılı ölçüm ile süperoksit radikali saptanırken, luminol aracılı ölçüm ile hidroksil, hidrojen peroksit, hipoklorit ve hidroperoksil radikalleri saptanmaktadır. Luminol (Final: 0.2 mM) ve lusigenin (Final: 0.2 mM) probu eklenen sayım tüpleri luminometrede 15 saniyelik aralıklarla 5 dakika süreyle okutuldu.

5.8.4. NO tayini

Nitrik oksit ölçümü için saflaştırılmış luminol-hidrojen peroksit sistemi kullanıldı. Bu amaçla, 2 mL PBS + HEPES tamponu içine alınan dokuların üzerine sırasıyla K_2CO_3 (0.4 mM), desferal (60 μ M), H_2O_2 (4 mM) ve saflaştırılmış luminol (3.6 μ M) eklenerek, luminometrede sayım gerçekleştirildi.

Ölçüm sonunda dokular sayım tüplerinden alındı, sıvıları filtre kağıdına emdirildikten sonra kuru ağırlıkları alındı ve sonuçlar AUC rlu/mg doku cinsinden ifade edildi.

5.8.5. sGMP tayini

Dokuda sGMP tayini sGMP aktivite assay kit ile yapıldı. 450 nm dalga boyunda okundu.

5.8.6. Histolojik incelemeler (Hemotoksilen-Eozin tayini)

Dokular % 10'lük formol'e alındıktan sonra en az 3 saat veya 1 gece çeşme suyunda yıkandı ve artan alkol konsantrasyonları ile dehidratasyon (%70'lik alkol ile 15 dk, %90'lık alkol ile 15 dk, %96'lık alkol ile 30 dk, %100'lük alkol ile iki kere 30 dk, %100'lük toluen ile 2 kere 30 dk) yapıldı, ardından 1 gece parafinde 60⁰ C'da bekletildi, ertesi gün doku parafin bloklara gömüldü. Bloklama işleminden sonra dokulardan 5-6 mm kalınlığında kesitler alınarak

lama yerleştirildi ve parafinden kurtarma işlemi için 2 saat toluende bırakıldı, ardından alkolün azalan konsantrasyonları ile suya indirgenme (%100'lük alkol ile 2 dk, %90'lık alkol ile 2 dk, % 70'lik alkol ile 2 dk muamele edildi.) yapıldı ve distile suya bırakıldı, 15 dk hematoksilen ile muamele edildikten sonra eřme suyunda 10 dk morartma işlemi için bırakıldı. Eosin ile 5 dk ilave olarak distile su uygulandıktan sonra tekrar alkolün artan konsantrasyonları ile dehidratasyon (%70'lik alkol ile 2 dk, %90'lık alkol ile 2 dk, %96'lık alkol ile 2 dk, %100'lük alkol ile 10 dk) yapıldı ardından toluen ile 2 kere yıkandı (1. banyo5 dk, 2. banyo 10 dk) ve entellan ile dokunun üzeri kapatıldı, doku ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

5.9. İstatistiksel Yöntem : İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ileri analiz olarak Tukey's testi ile yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamızda kan glukoz değerleri, vücut ağırlığı, kalp ağırlığı, kalp ağırlığı/vücut ağırlığı oranı, kan basıncı, intrakavernoz basınç ve ekokardiyografi ölçümleri yapılmıştır. Serumda ADMA, LDH, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$; kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında MDA, GSH, kemilüminesans radikal düzeyi (luminol, lusigenin) NO ve sGMP düzeyleri ölçülmüş ve dokular histolojik olarak incelenmiştir

6.1.Kan glukoz değerleri sonuçları (Tablo 3, Şekil 8)

Kan glukoz düzeyleri, D ve DI gruplarında K grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$). DP,DI ve DPI tedavi gruplarında diyabete bağlı kan glukoz düzeyindeki artış anlamlı bir şekilde engellenmiştir ($P < 0.001$).

6.2. Vücut ağırlığı, kalp ağırlığı ve kalp/vücut ağırlığı oranı sonuçları (Tablo 3, Şekil 9)

Çalışmamızda, D grubu ve tedavi gruplarının vücut ağırlıklarının K grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($P < 0.001$, $p < 0.01$, $P < 0.05$). DP, DI ve DPI tedavi gruplarında , diyabete bağlı kilo kaybı anlamlı şekilde engellenmiştir ($P < 0.001$).

Kalp ağırlıklarının, D, DP, DI ve DPI gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). DP, DI ve DPI tedavi gruplarında kalp ağırlığında D grubuna göre anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Kalp/vücut ağırlığı oranının, D grubu ile K grubu arasında anlamlı değişiklik göstermediği görülmüştür. DP, DI ve DPI tedavi gruplarında kalp/vücut ağırlığı oranlarının D grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

6.3. Kan basıncı ve intrakavernoz basınç sonuçları (Tablo 4, Şekil 10)

Kan basıncı sonuçlarını değerlendirdiğimizde D grubunda K grubuna göre KB değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Tüm tedavi grupların da da D grubuna göre KB değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Intrakavernoz basınç sonuçlarını değerlendirdiğimizde D grubunda K grubuna göre İKB basınç değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Tüm tedavi gruplarında da D grubuna göre İKB değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

6.4. Ekokardiyografi sonuçları (Tablo 5)

Ekokardiyografi sonuçlarını değerlendirdiğimizde, diastoldeki intraventriküler septal kalınlığın (IVSd), sistoldeki intraventriküler septal kalınlığın (IVSs), diastoldeki sol ventrikül posterior duvar kalınlığının (LVPWd), sistoldeki sol ventrikül duvar kalınlığının (LVPWs), sol ventrikül sistol çapının (LVDCs), sol ventrikül diastol çapının (LVDCd), D grubunda K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($P < 0.001$).sol ventrikül kitlesinin (LV mass), ejeksiyon fraksiyonunun(EF%), kısalma fraksiyonunun (FS%), D grubunda K grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($P < 0.001$).

DP grubunda, IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDCd, değerlerinin D grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($P < 0.001$, ($P < 0.01$, $P < 0.05$). LV ve EF% değerlerinde, diyabet grubuna göre anlamlı artış görülmüştür ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

DI tedavi grubunda IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDCd değerlerinin D grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($P < 0.01$, $P < 0.05$). LV mass değerinde D grubuna göre anlamlı derecede artış meydana geldiği görülmüştür ($P < 0.05$)

DPI tedavi grubunda IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDCd değerlerinde D grubuna göre anlamlı derecede azalma meydana geldiği görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). LV mass değerinde D grubuna göre anlamlı artış meydana geldiği görülmüştür ($P < 0.05$).

6.5. Serum ADMA sonuçları (Tablo 6, Şekil 11)

Serum ADMA düzeyinin D grubunda K grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p < 0,001$). DP, DI ve DPI tedavi gruplarında diyabete bağlı bu artışın anlamlı derecede engellendiği görülmüştür ($p < 0,01$).

6.6. Serum LDH sonuçları (Tablo 6, Şekil 11)

Serum LDH düzeyinin D, DP ve DI gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$). DP, DI ve DPI tedavi gruplarında diyabete bağlı LDH düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($p < 0,001$).

6.7. Serum $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ sonuçları (Tablo 6, Şekil 11)

Serumda $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ düzeyleri D, DP, DI ve DPI gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). DP, DI ve DPI tedavi gruplarında diyabete bağlı bu artışın anlamlı derecede engellendiği görülmüştür ($p < 0,001$).

6.8. Doku MDA sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 12)

Aort ve kalp dokularının D grubunda, korpus kavernosum dokusunun D ve DI gruplarında MDA düzeyinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.05$). Tüm dokuların DP, DI ve DPI tedavi gruplarında diyabete bağlı MDA düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$, $P < 0.01$).

6.9. Doku GSH sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 13)

Aort ve kalp dokularının D, DP, DI ve DPI gruplarında, korpus kavernosum dokusunun D, DI ve DPI gruplarında GSH düzeyi K grubuna göre anlamlı derecede düşük görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). Aort ve korpus kavernosum dokularının tüm tedavi gruplarında, kalp dokusunda DP ve DI tedavi gruplarında diyabete GSH düzeyindeki azalma anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$).

6.10. Doku luminol sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 14)

Aort ve kalp dokularının D, DI ve DPI gruplarında, korpus kavernosum dokusunun D grubunda luminol düzeyleri K grubuna göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). Tüm dokuların tedavi gruplarında diyabete bağlı luminol düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$).

6.11. Doku lusigenin sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 15)

Tüm dokuların D gruplarında lusigenin düzeylerinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($P < 0.001$). Aort dokusunun tedavi gruplarında diyabete bağlı yükselmiş lusigenin düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmemiştir. Kalp dokusunun

DP tedavi grubunda, korpus kavernosum dokusunun tüm tedavi gruplarında diyabete bağlı lusigenin düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$, $P < 0.05$).

6.12. Doku NO sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 16)

Kalp dokusunun D, DI, DP ve DPI gruplarında, aort dokusunun D ve DI gruplarında, korpus kavernosum dokusunun D grubunda NO düzeyi K grubuna göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$). Kalp dokusunun DP ve DI gruplarında, aort dokusunun tüm tedavi gruplarında, korpus kavernosum dokusunun DP grubunda diyabete bağlı NO düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$).

6.13. Doku sGMP sonuçları (Tablo 7,8,9, Şekil 17)

Tüm dokuların D,DP, DI ve DPI gruplarında K grubuna göre sGMP düzeyleri anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($P < 0.001$, $P < 0.01$). Tüm dokuların tedavi gruplarında diyabete bağlı sGMP düzeyindeki artış anlamlı derecede engellenmiştir ($P < 0.001$).

6.14. Hematoksilen-Eozin sonuçları (Şekil 18, 19, 20)

Tüm dokularda yapılan incelemelerde diyabet oluşturulan grupların pazı, insülin ve pazı+insülin tedavilerinde hasar oranının gerilediği, pazı+insülin grubunda iyileşmenin diğer tekli tedavilere oranla belirgin olarak gerçekleştiği gözlemlendi.

Tablo 3: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait ilk ve son vücut ağırlıkları, kan glukoz değerleri, kalp ağırlıkları ve kalp/vücut ağırlığı oranı değerleri.

Ort±SE (n=8)	K	D	DP	DI	DPI
Vücut ağırlığı (g)0	386±9,28	375±9,6	390±8,62	381±8,54	384±9,75
Vücut ağırlığı (g)S	421±8,68	263±14,84 ***	375±7,73 *,+++	369±8,59 **,+++	368±7,23 **,+++
Kan Glukoz (mg/dl)	107±3,7	406±28,4 ***	161±16,5 +++	191±19,1 **,+++	129±11,6 +++
Kalp ağırlık (g)	1,14±0,04	0,79±0,07 ***	0,900±0,03 *	0,85±0,05 **	0,87±0,05 **
Kalp ağırlığı/vücut ağırlığı (mg/g)	2,71±0,096	3,03±0,236	2,4±0,058 +	2,31±0,121 ++	2,35±0,111 +

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile

+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

Tablo 4: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, 2,5 V, 5V ve 7,5V da ölçülen intrakavernoz basınç (IKB) değerleri

Ort ± SE (n=4) IKB	K	D	DP	DI	DPI
0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
2,5 V	384 ± 84	198 ± 14,5	415 ± 120	236 ± 27	344 ± 67
5 V	487 ± 130	229 ± 28,4	453 ± 154	300 ± 37	397 ± 74
7,5 V	537 ± 159	271 ± 36,5	656 ± 200	330 ± 32	533 ± 115

p>0,05

Tablo 5: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, kalp ağırlıkları, diastoldeki intraventriküler septal kalınlık (IVSd), sistoldeki intraventriküler septal kalınlık (IVSs), diastoldeki sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWd), sistoldeki sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWs), sol ventrikül sistol çapı (LVDCs), sol ventrikül diastol çapı (LVDCd), sol ventrikül kitlesi (LVmass), ejeksiyon fraksiyonu (EF %), kısalma fraksiyonu (FS%) değerleri

Ort ± SE (n=8)	K	D	DP	DI	DPI
Kalp ağırlığı (g)	1,14 ± 0,039	0,79 ± 0,074***	0,90 ± 0,030*	0,85 ± 0,046**	0,87 ± 0,048**
IVSd mm	1,59 ± 0,04	1,933 ± 0,04***	1,76 ± 0,07	1,78 ± 0,07	1,79 ± 0,06
IVSs mm	1,92 ± 0,067	2,49 ± 0,065***	2,08 ± 0,071 ⁺⁺	2,15 ± 0,066 ⁺	2,09 ± 0,087 ⁺⁺
LVPWd mm	1,62 ± 0,05024	2,13 ± 0,049***	1,79 ± 0,069 ⁺	1,81 ± 0,084 ⁺	1,79 ± 0,089 ⁺
LVPWs mm	1,96 ± 0,051	2,63 ± 0,117***	2,14 ± 0,045 ⁺⁺⁺	2,24 ± 0,110 ⁺	2,16 ± 0,051 ⁺⁺
LVDCs mm	3,37 ± 0,081	4,28 ± 0,179***	3,71 ± 0,172	3,90 ± 0,150	3,73 ± 0,130
LVDCd mm	5,37 ± 0,137	6,83 ± 0,130***	5,80 ± 0,158 ⁺⁺⁺	5,89 ± 0,156 ⁺⁺	5,74 ± 0,177 ⁺⁺⁺
LVmass	6,94 ± 0,41	4,01 ± 0,39***	6,13 ± 0,58 ⁺	6,08 ± 0,53 ⁺	6,21 ± 0,41 ⁺
EF %	79,5 ± 0,97	64,4 ± 2,77***	75,6 ± 1,89 ⁺⁺	72,3 ± 2,35	72,4 ± 2,20
FS%	41,2 ± 1,26	29,7 ± 1,77***	35,1 ± 0,94	35,0 ± 2,08	35,0 ± 1,71

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile

+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

Tablo 6: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, serum ADMA, LDH ve NO₂⁻/NO₃⁻ değerleri

Serum	K	D	DP	DI	DPI
Ort+SE (n=8)					
ADMA (µmol/L)	0,92±0,06	3,77±0,36 ***	1,97±0,42 ++	2,02±0,38 ++	1,95±0,43 ++
LDH(IU/L)	74,01±4,8	137,5±6,05 ***	97,98±4,8 *,+++	102,4±4,05 **,+++	90,99±5,01 +++
NO₂⁻/NO₃⁻ (µmol/L)	4,57±0,17	14,53±0,16 ***	9,48±0,31 ***,+++	9,69±0,31 ***,+++	9,57±0,28 ***,+++

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile

+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

Tablo 7: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, aort dokusunun MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri

Aort	K	D	DP	DI	DPI
Ort+SE (n=8)					
MDA(nmol/ g doku)	30,4±1,01	48,3±2,89 ***	29,6±1,01 +++	34,7±2,1 +++	30,8±1,54 +++
GSH (µmol/g)	0,93±0,02	0,54±0,04 ***	0,80±0,02 *,+++	0,74±0,03 ***,+++	0,78±0,03 **,+++
Luminol (rlu/mg)	12,25±0,94	29,31±3,67 ***	13,92±0,90 +++	21,63±0,99 **,+	21,25±1,24 **,+
Lusigenin (rlu/mg)	19,11±1,42	34,09±2,95 ***	25,12±3,07	26,86±2,14	25,17±2,41
NO(rlu/mg)	197,3±11,8	580,6±37,3 ***	285,2±19,5 +++	338,5±41,2 **,+++	284,9±18 +++
sGMP (pmol/g)	2,5±0,16	7,8±0,35 ***	4,8±0,52 **,+++	4,9±0,43 **,+++	4,9±0,54 **,+++

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

Tablo 8: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, kalp dokusunun MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri

Kalp	K	D	DP	DI	DPI
Ort±SE (n=8)					
MDA (nmol/g doku)	45,5±1,47	69,7±4,34 ***	47,7±2,53 +++	53,6±2,43 ++	51,2±2,12 +++
GSH (µmol/g)	1,08±0,04	0,72±0,03 ***	0,88±0,02 **, +	0,88±0,02 **, +	0,85±0,03* **
Luminol (rlu/mg)	1,36±0,12	4,4±0,59 ***	2,67±0,33 ++	2,9±0,25 *, +	2,98±0,3 *, +
Lusigenin (rlu/mg)	2,73±0,26	6,86±0,60 ***	4,11±0,70 +	4,62±0,61	4,51±0,73
NO(rlu/mg)	10,59±1,2	50,52±2,4 ***	34,99±2,6 ***, ++	36±4,33 ***, +	38,81±4,13 ***
sGMP(pmol/g)	2,43±0,3	8,13±0,48 ***	5±0,19 ***, +++	5,2±0,25 ***, +++	4,9±0,23 ***, +++

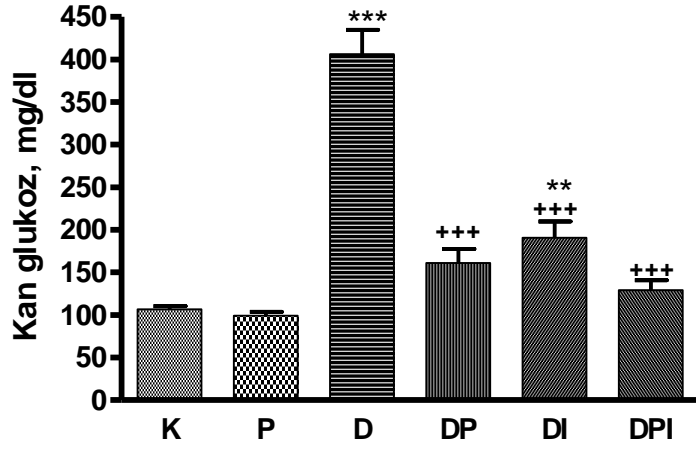
***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

Tablo 9: Kontrol (K), D (Diyabet), DP (Diyabet+Pazı), DI (Diyabet+İnsülin) ve DPI (Diyabet+Pazı+İnsülin) grupları sıçanlarına ait, korpus kavernosum dokusunun MDA, GSH, luminol, lusigenin, NO, sGMP değerleri

KK Ort+SE (n=8)	K	D	DP	DI	DPI
MDA (nmol/g doku)	17,9±0,69	27,3±0,82 ***	20,7±1,05 +++	22,5±1,37 *, ++	20±0,85 +++
GSH (µmol/g)	0,81±0,02	0,54±0,02 ***	0,72±0,01 +++	0,68±0,02 **, ++	0,69±0,02 **, +++
Luminol (rlu/mg)	9,6±1	18,5±1,25 ***	11,5±0,94 +++	12,84±0,88 ++	12,45±0,9 ++
Lusigenin (rlu/mg)	11,56±0,87	23,81±1,8 ***	13,04±1,32 +++	14,55±1,47 +++	13,16±1,3 +++
NO (rlu/mg)	199,8±23,2	382,3±32,7 ***	241,2±22,1 ++	273,3±28,8	270,9±30,4
sGMP (pmol/g)	2,48±0,1	6,6±0,29 ***	4,03±0,24 **, +++	4,37±0,36 ***, +++	4,1±0,35 **, +++

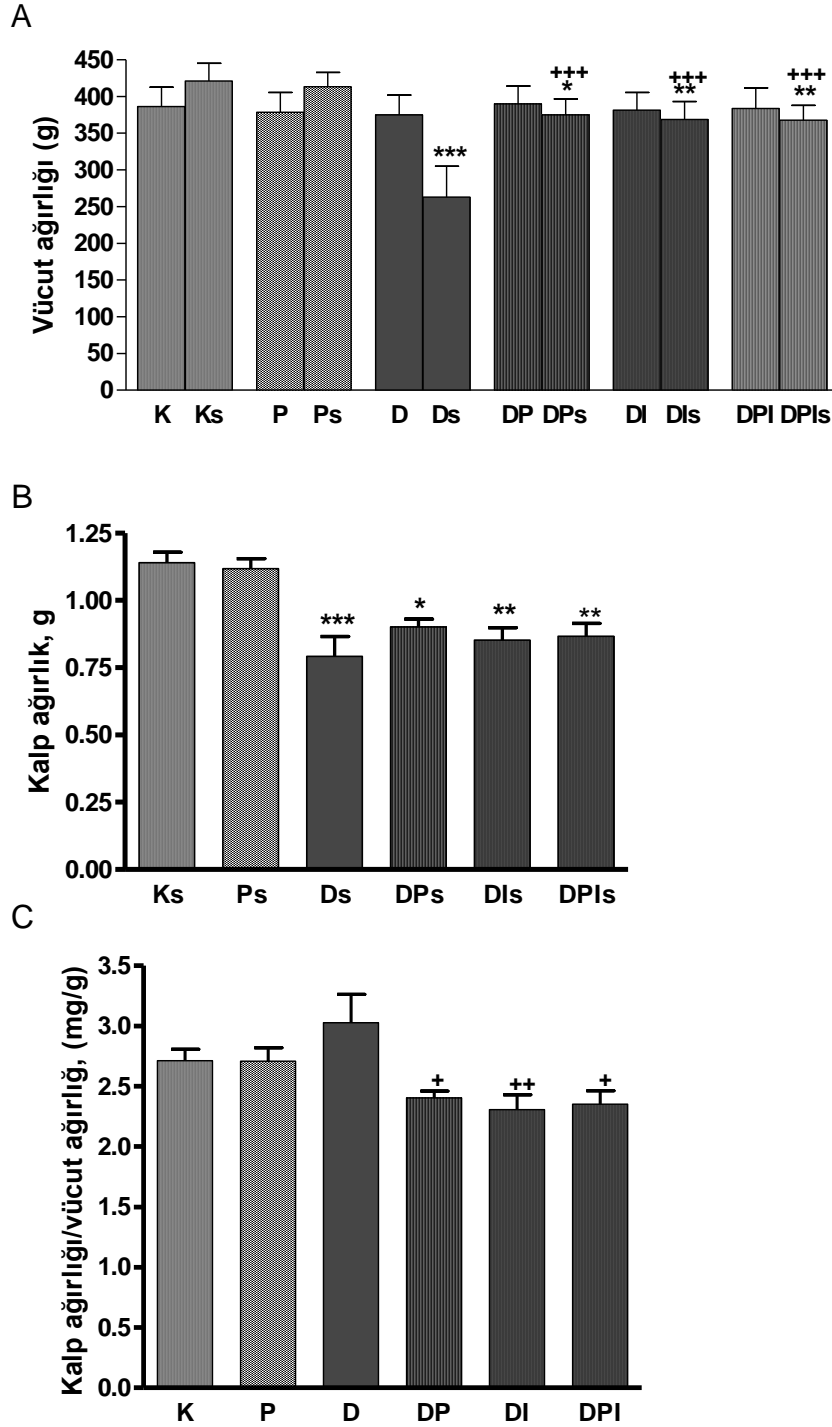
***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile

+++P < 0.001, ++ P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



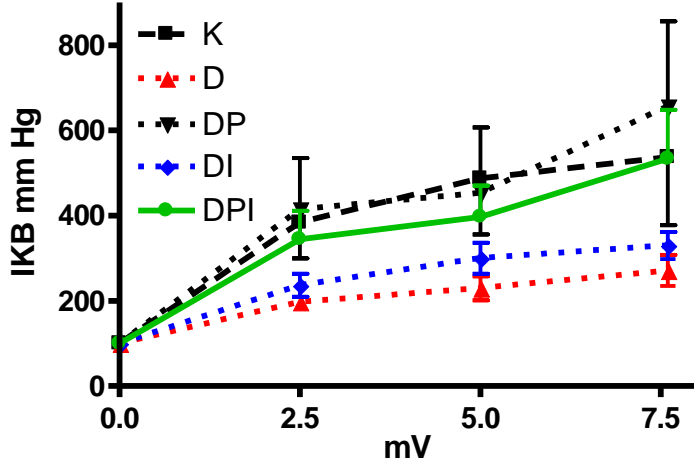
Şekil 8: K, P, D, DP, DI ve DPI grubu sıçanların kan glukoz değerleri sonuçları

***P < 0.001, **P < 0.01 Kontrol grubu ile
+++ P < 0.001 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



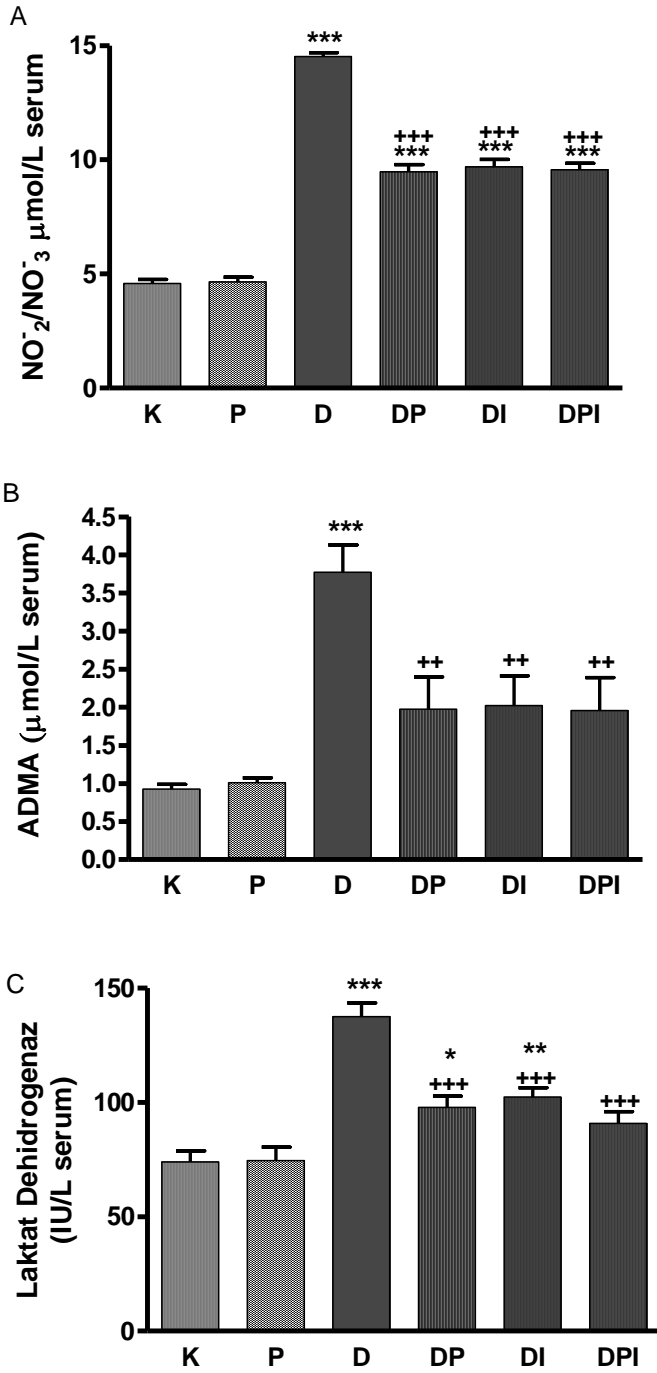
Şekil 9: K, P, D, DP, DI ve DPI grubu sıçanların A-ilk ve son vücut ağırlıkları, B-kalp ağırlıkları ve C-kalp/vücut ağırlığı oranı sonuçları

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
 +++ P < 0.001, ++P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



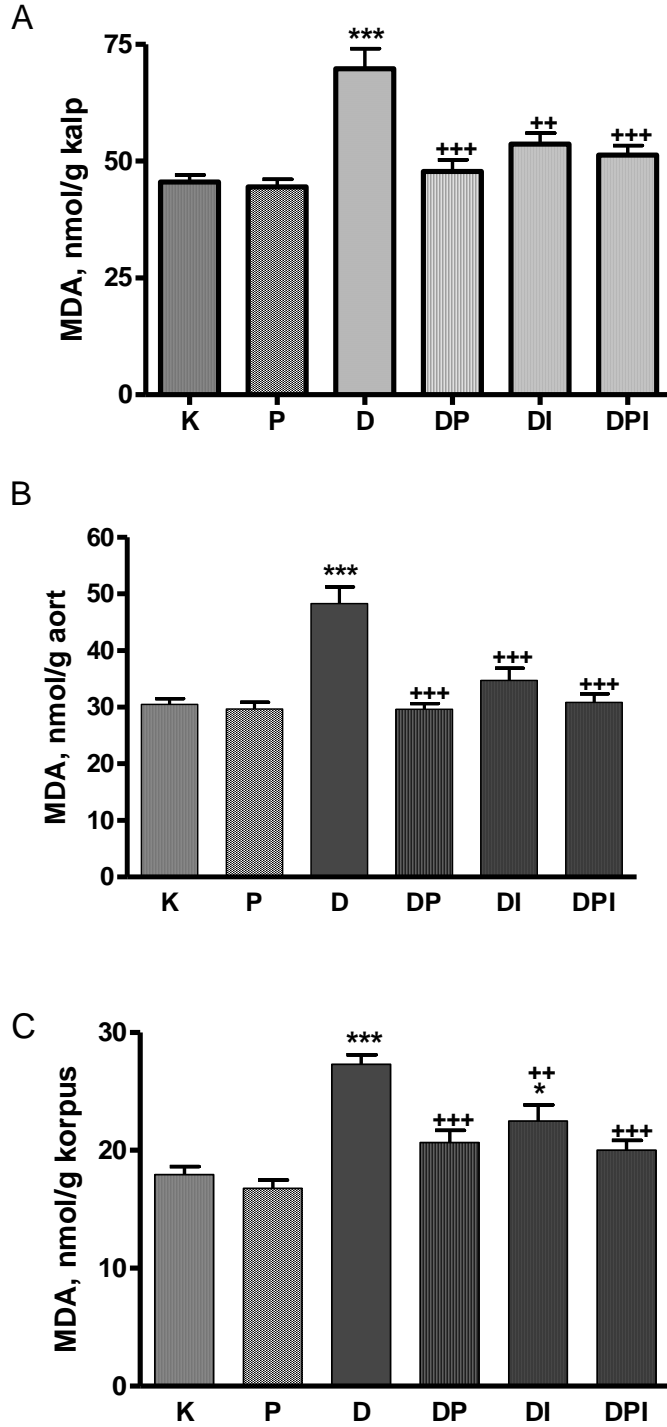
Şekil 10: K, P, D, DP, DI ve DPI grubu sıçanların 2,5 V, 5V, 7,5V ta ölçülen IKB sonuçları

P > 0,05



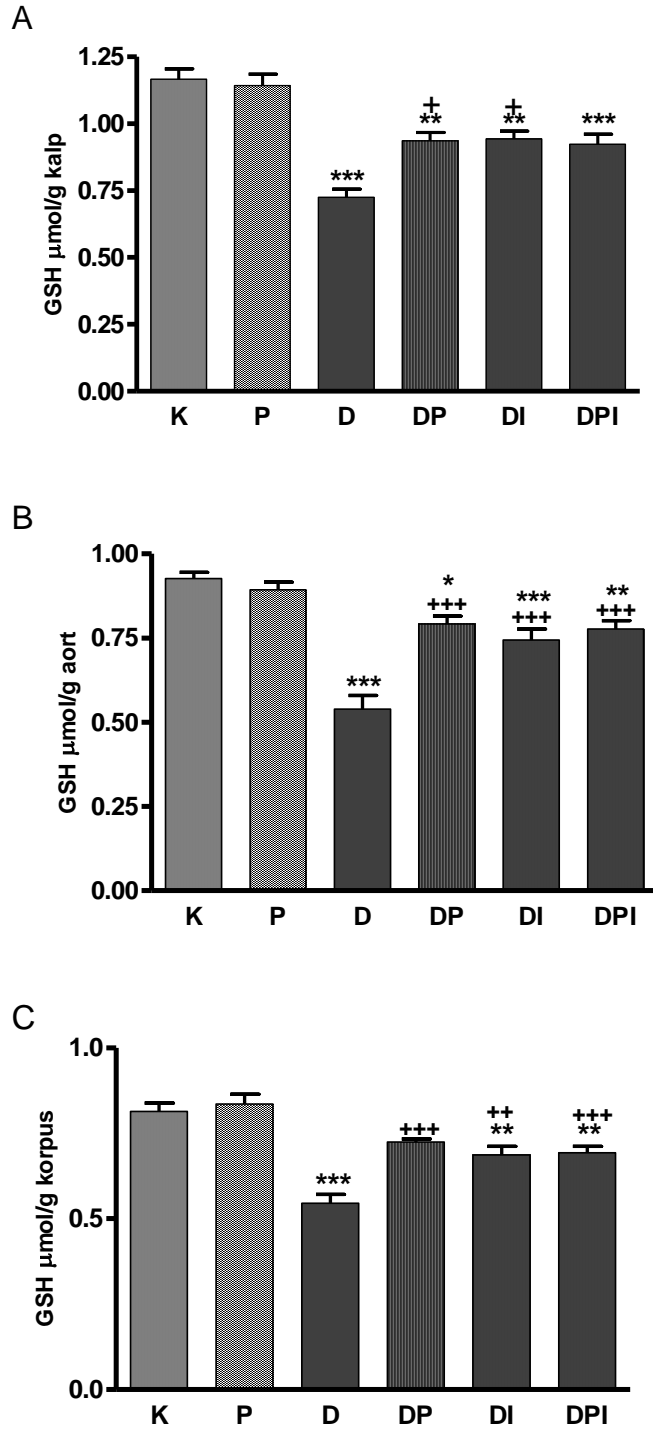
Şekil 11: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların serum A- NO₂⁻/NO₃⁻, B-ADMA, C-LDH sonuçları

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
 +++ P < 0.001, ++P < 0.01 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



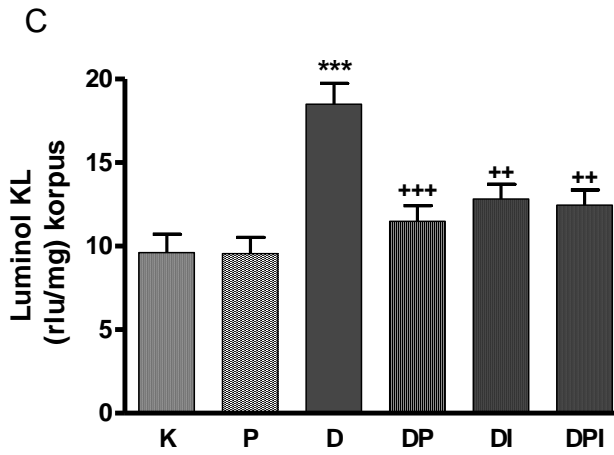
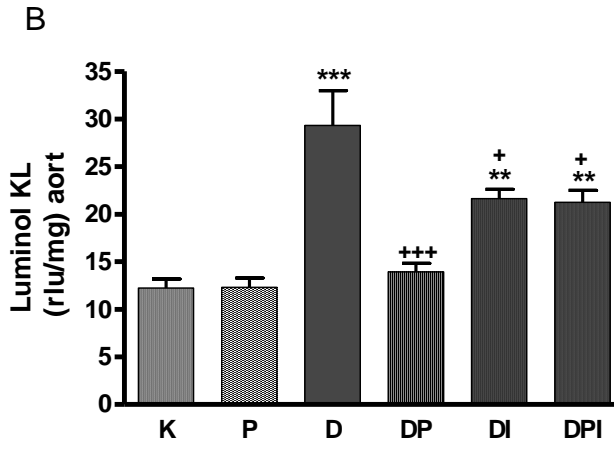
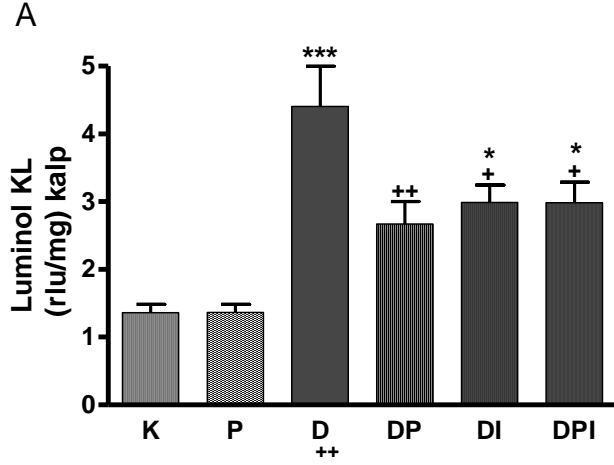
Şekil 12: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korpus kavernosum dokuları MDA sonuçları

***P < 0.001, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
+++ P < 0.001, ++P < 0.01Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



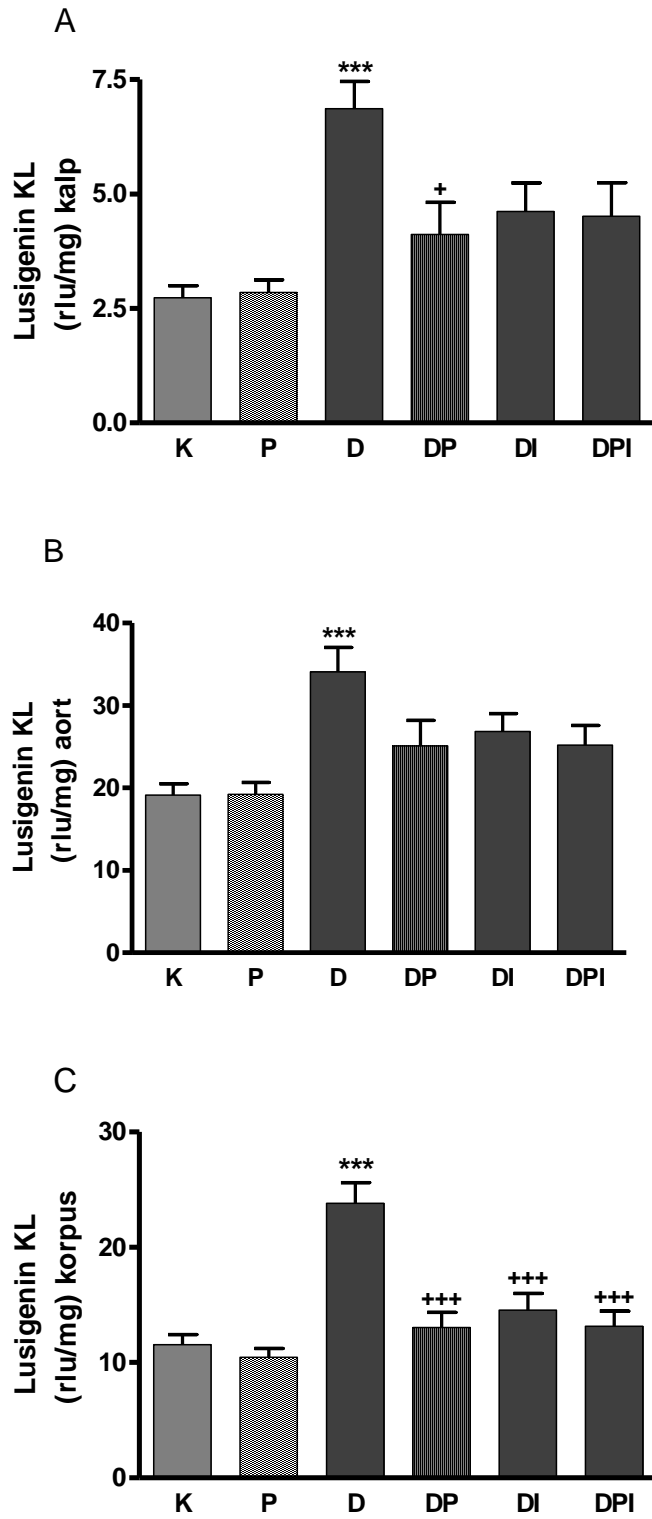
Şekil 13: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korpus kavernosum dokuları GSH sonuçları

***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
 ††† P < 0.001, ††P < 0.01, †P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



Şekil 14: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korpuz kavernosum dokuları luminol sonuçları

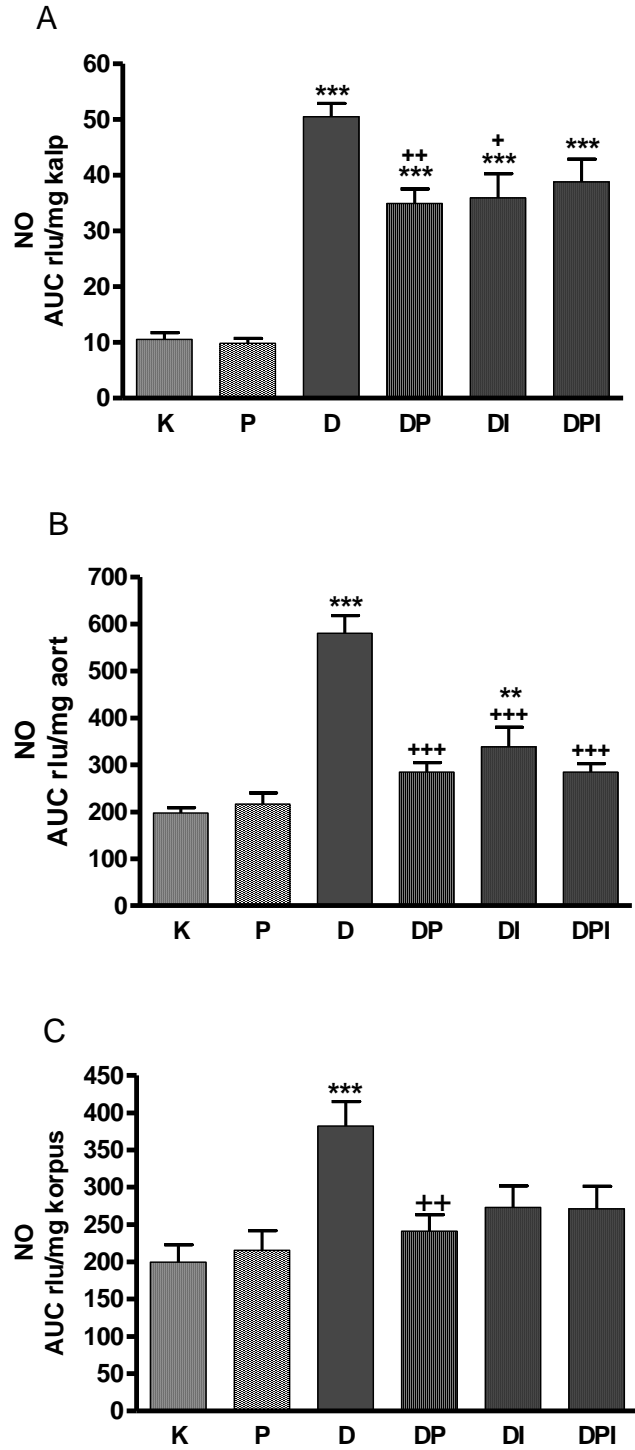
***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 Kontrol grubu ile
 +++ P < 0.001, ++P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



Şekil 15: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korpus kavernosum dokuları lusigenin sonuçları

***P < 0.001 Kontrol grubu ile

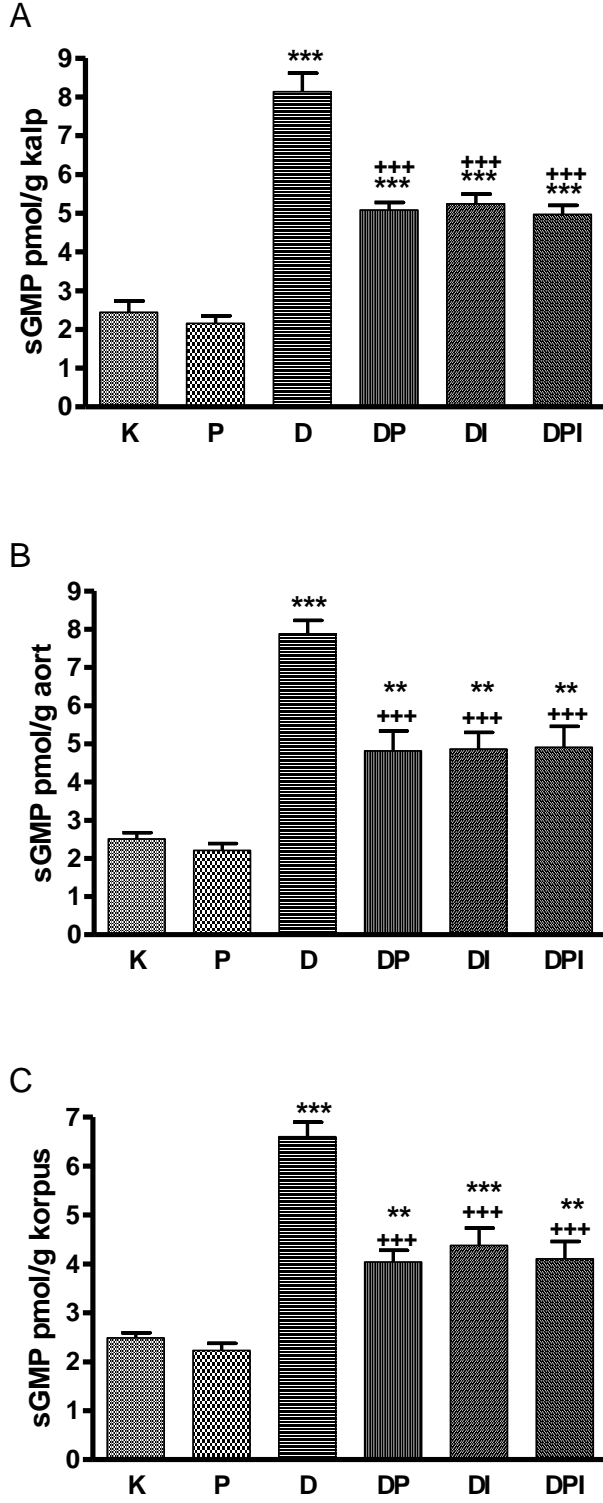
+++ P < 0.001, +P < 0.05 diyabet grubu ile karşılaştırmalar



Şekil 16: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korus kavernosum dokuları NO sonuçları

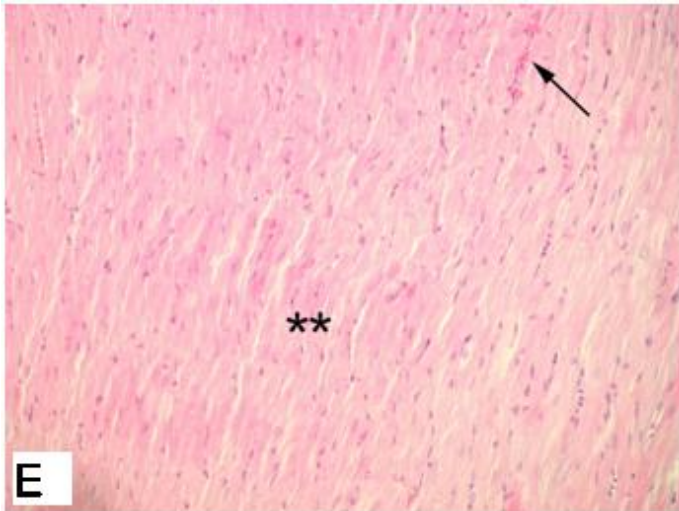
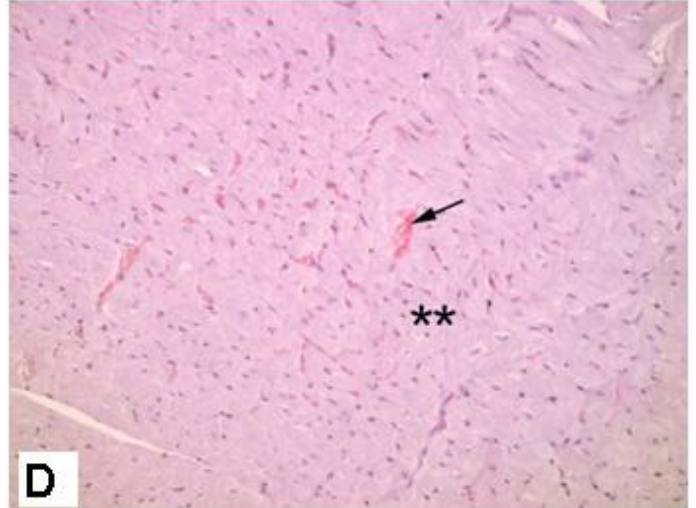
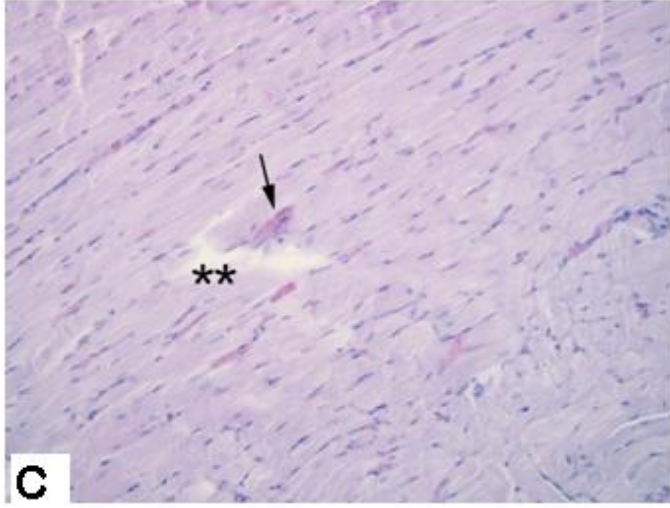
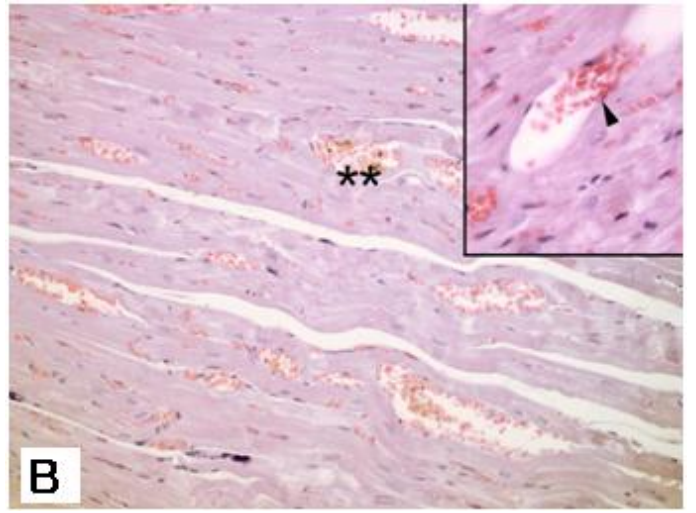
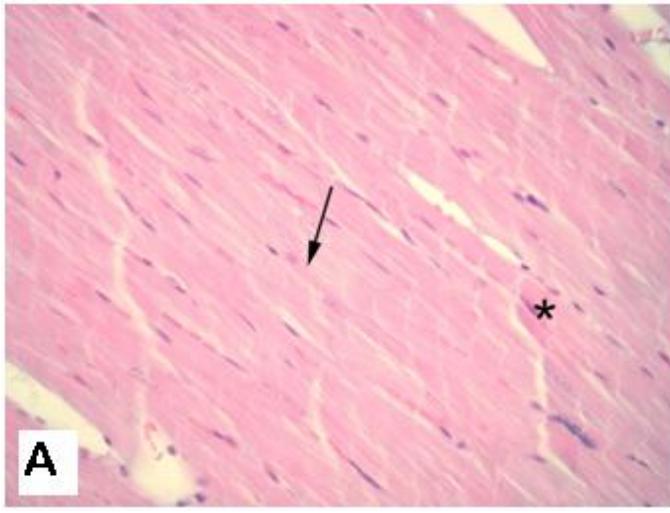
***P < 0.001 Kontrol grubu ile

+++ P < 0.001, ++P < 0.01, +P < 0.05 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar

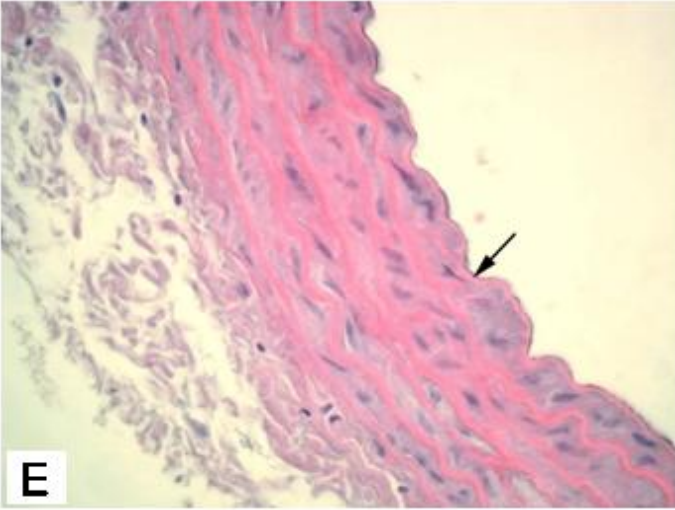
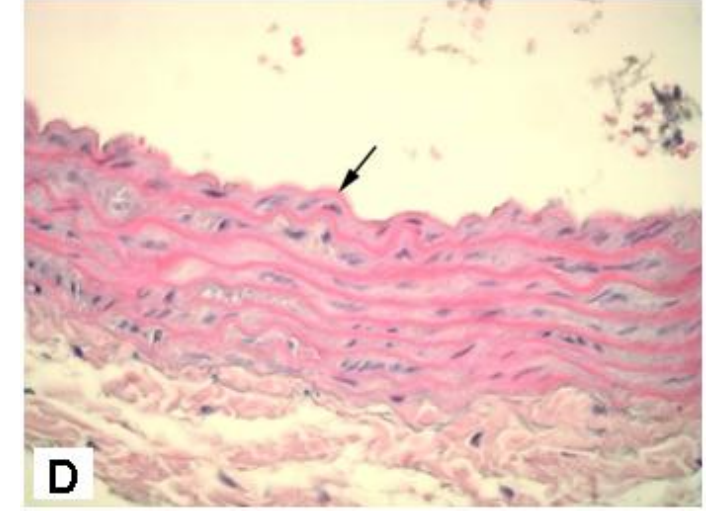
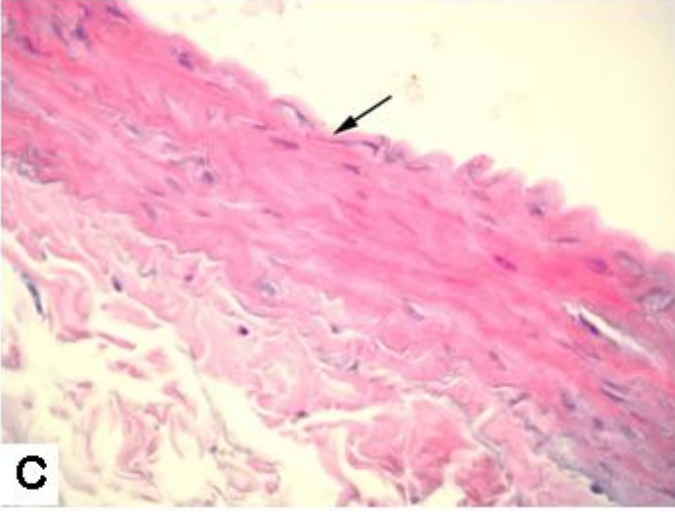
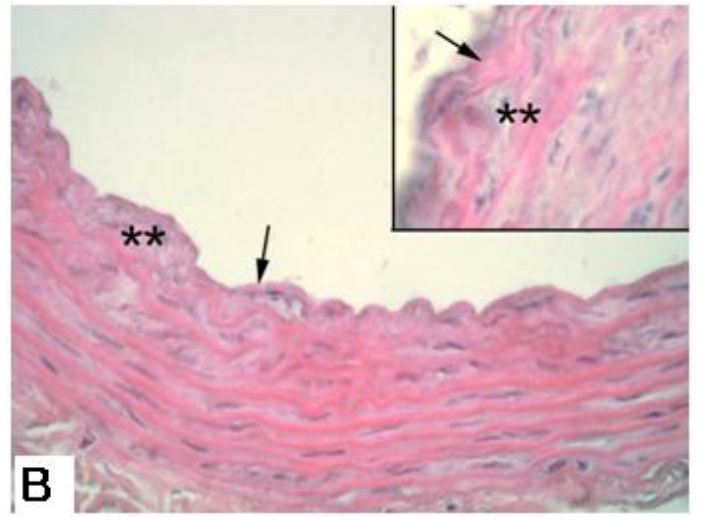
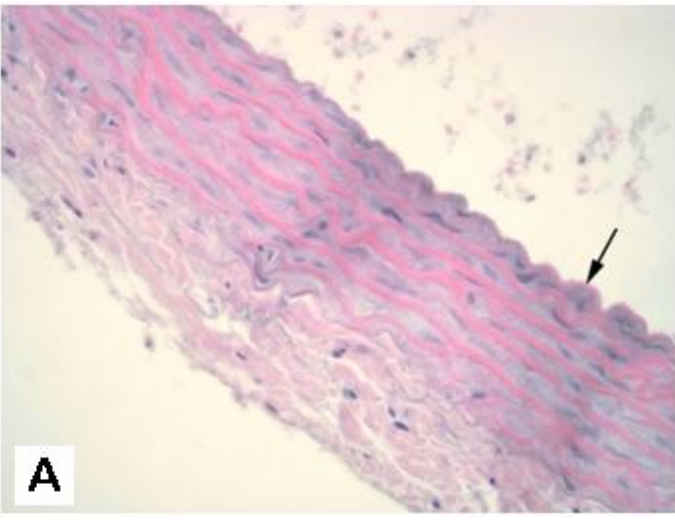


Şekil 17: K, P, D, DP, DI, DPI grupları sıçanların A-kalp, B-aort, C-korpis kaverosum dokuları sGMP sonuçları.

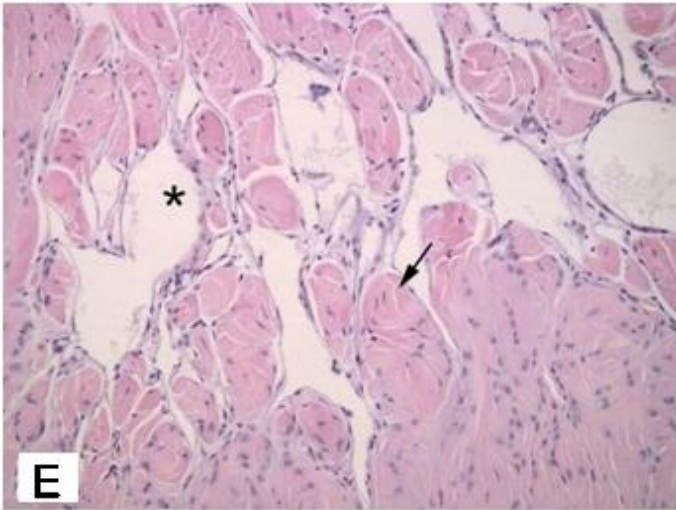
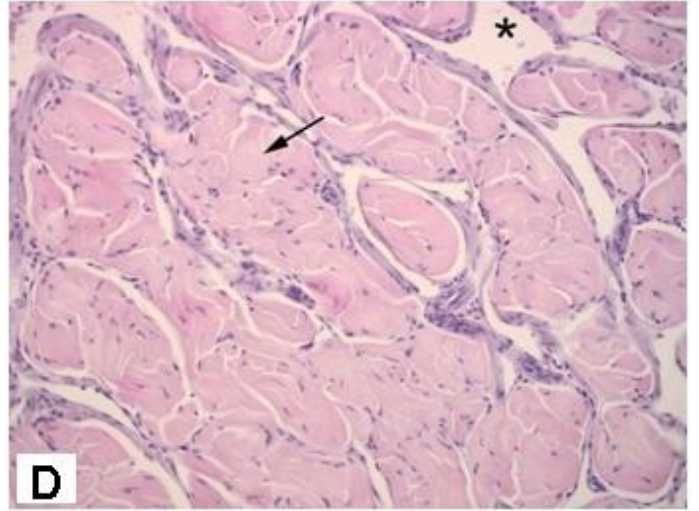
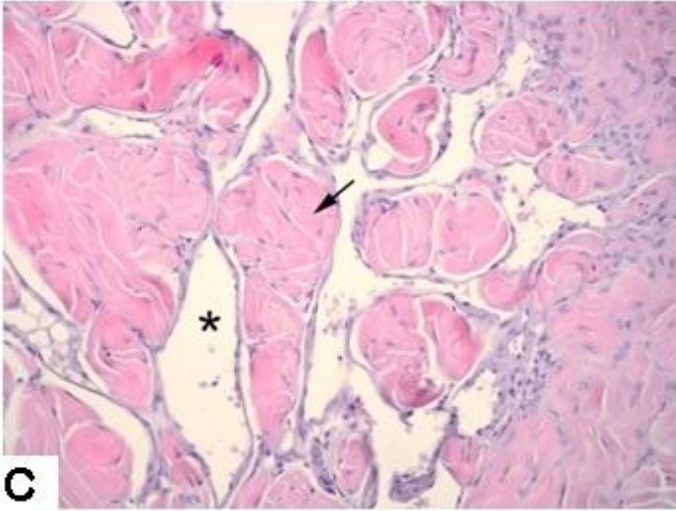
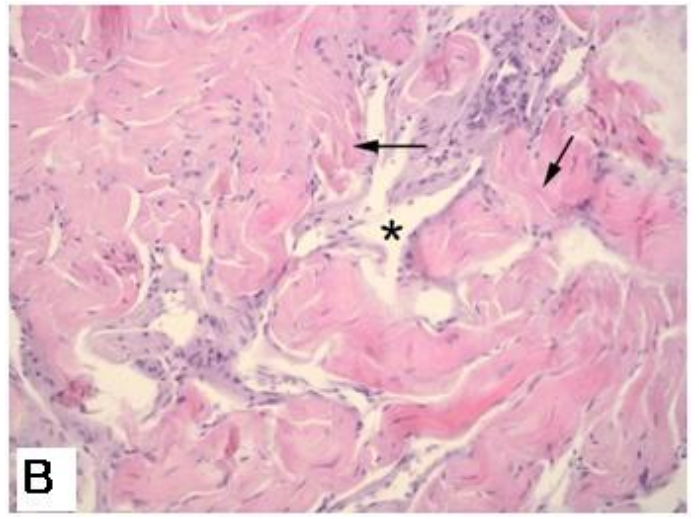
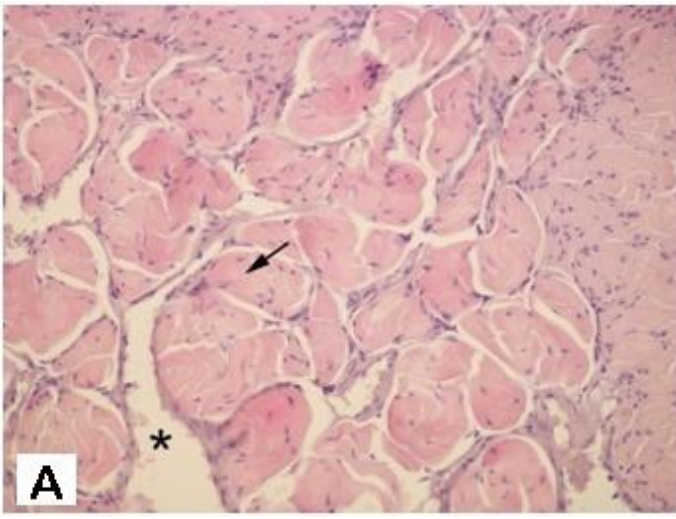
***P < 0.001, **P < 0.01 Kontrol grubu ile
 +++ P < 0.001 Diyabet grubu ile karşılaştırmalar



Şekil 18 (Kalp): Kontrol grubunda (Şek. A) kas hücrelerinin muntazam olarak düzenlendiği ve düzgün interstisyel alanlarla devam eden bir bütünlüğün bulunduğu gözlemlendi. Düzgün kas hücreleri (ok) ve interstisyel alan (**).Diyalet grubunda (Şek. B) interstisyel alanlarda yoğun konjesyon yanı sıra kalp kas hücrelerinde yer yer bozulma olduğu saptandı . Yoğun olarak gözlenen konjesyon (**), küçük resim (okbaşı). Diyalet+ Pazı (Şek. C),Diyalet+İnsülin grubu (Şek. D), Diyalet+Pazı+İnsülin grubu (Şek. E) gruplarında, konjesyonda gerileme ve kas hücrelerinde düzelme gözlemlendi. Seyrek olarak gözlenen konjesyon (ok) ve kısmen düzelen interstisyel alan (**).



Şekil 19 (Aort): Kontrol grubunda (Şek.A) aort intima tabakasının altındaki lamina elastica interna ve aralardaki bağ dokusu muntazam olarak izlenmekteydi. Düzenli biçimde izlenen intima tabakası(ok). Diyabet grubunda (Şek. B) laminalar arası bağ dokusunda ileri derecede açılma ve bozulma gözlemlendi. İntima tabakasında dejenerasyon (**) ve bütünlüğü bozulmuş lamina elastica interna (ok). Diyabet+Pazı (Şek. C), Diyabet+İnsülin (Şek. D), Diyabet+Pazı+İnsülin (Şek. E) tedavi gruplarında laminalar arası bağ dokusunda hasarda gerileme gözlemlendi. İntimada gerileme gösteren dejenerasyon (ok)



Şekil 20 (Korpus Kavernosum): Diyabet oluşturulan diğer gruplara göre (kalp kası ve aort) korpus kavernosum da diyabetle ileri derecede hasar gözlenmediği izlendi. Kontrol grubunda (Şek. A) düzgün kavernöz yapılar gözlemlendi. Düzgün kavernöz yapı (ok) ve endotel (*). Diyabet grubunda (Şek.B) kavernöz yapılarla hafif düzensizlik (ok) gözlenirken endotel yapılarında hafif hasar(*) izlendi. Diyabet+Pazı (Şek. C), Diyabet+İnsülin (Şek. D), Diyabet+Pazı+İnsülin (Şek. E) gruplarında hasarın gerilediği izlendi. Kavernöz yapı (ok), düzgün endotel (*).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetes Mellitus hiperglisemi ile karakterize, mutlak veya fonksiyonel insülin eksikliği ile kendini gösteren kompleks bir hastalıktır. Birçok durumda insülin direnci ile ilişkilidir. Glukoz duyarlılığının ve insülin sekresyonunun bozulması, otoimmün bağımlı β hücre harabiyeti (Tip I diyabet) veya periferik insülin direnci gelişimine zemin hazırlayan yetersiz insülin sekresyonu (Tip II diyabet, %90) gibi birçok faktör oluşumuna katkıda bulunur (21).

Diyabetik komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Diyabetik komplikasyonların patogenezi, hücresel ve moleküler seviyede halen tam olarak aydınlatılamazken, tedavi seçenekleri sınırlı kalmaktadır. Hiperglisemi Tip I ve Tip II diyabetik komplikasyon gelişiminde önemli rol oynarken, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve inflamasyon da risk faktörleri olabilir (122). Hiperglisemiye bağlı komplikasyon gelişiminde protein kinaz C aktivasyonu, poliol yolağı aktivasyonu, glukoz otooksidasyonu, ileri glukozilasyon ürünlerinin oluşumu gibi birçok moleküler mekanizma rol alır (5). Bu faktörlerin herbiri temel ortak bir mekanizmanın farklı yansımaları olabileceği gibi, çeşitli dokuların farklı mekanizmalara duyarlılık göstermelerinden kaynaklanabilmektedir. Bir çoğu herbiri ile yakın ilişkili olan bu mekanizmalar bazen örtüşmektedir. İGÜ oluşumunun yol açtığı oksidatif stres, glukooksidasyonla İGÜ oluşumunu hızlandırmaktadır. Oksidatif stresi artıran ve İGÜ oluşumunu hızlandıran poliol yolağı aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonuna neden olmaktadır (73, 105).

Oksidatif stres hipotezinde reaktif oksijen türevlerinin ve serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengesizlik diyabetin kronik komplikasyonlarına neden olmaktadır. Lipid hidroperoksitler, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler ve isoprostanlar gibi oksidatif stres göstergelerinin düzeylerinin arttığı diyabetli hastalarda E ve C vitaminleri, glutatyon, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan parametrelerin miktarlarının azalması, diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinde oksidatif stresin önemli rolü olabileceğini göstermektedir (2, 73, 76, 77, 79, 87).

Diyabetteki vasküler komplikasyonlarda görülen endotel fonksiyon bozukluklarından endoteldeki NO üretiminin azalması sorumlu tutulmaktadır. Bu azalmaya, ileti azalması, substrat L-arginin yetmezliği veya NOS'un kofaktörlerindeki azalma neden olabilir. Ancak diyabette azalmış endotel bağımlı vazodilatasyona NO üretiminin azalması mı, yoksa oksidatif stresin mi neden olduğu tartışmalıdır (2, 73, 77, 87, 96, 105).

Bu nedenle antidiyabetik tedavideki amaç, hipergliseminin kontrol altına alınması ile birlikte, gelişebilecek komplikasyonlarının önlenmesi de önemli hedeflerdendir. Tedaviye ilave edilen C vitamini, α -lipoik asit, melatonin, E vitamini gibi birçok antioksidanın, koruyucu etkileri incelenmektedir (58, 63, 92).

Pazı (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) ülkemizde yaygın olarak yetişen bir bitkidir. Çeşitli pazı türlerinde, kan şekerini düşürücü etkisi görülen saponin ve flavanoid içeriğine rastlanmıştır (33, 74). Yanardağ ve ark. tarafından, pazının kan şekerini düşürücü etkisi gösterilmiştir (120, 127). Literatürde pazının diyabetik oksidan hasar üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılmış birçok çalışma vardır (106, 119, 120, 131). Saçan ve ark tarafından da, pazı ekstresinin diyabetik sıçanların karaciğerinde, artmış lipid peroksidasyonunu ve non-enzimatik glukozilasyon seviyelerini azalttığı, azalmış GSH seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (106). Ayrıca pazı ekstresinin radikal süpürücü etkisinin gösterildiği çalışmalar da vardır (97, 104). Bu bilgiler doğrultusunda, biz de çalışmamızda STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, pazı ekstresinin oksidan hasara karşı tedavi edici etkilerini inceledik.

Çalışmamızda Sprague Dawley sıçanlarda, 65mg/kg STZ ile diyabet oluşturduktan 2 hafta sonra, 2mg/kg pazı ekstresini ve insulini eşzamanlı olarak 6 hafta süre ile uyguladık. Hipergliseminin tedavisi amacı ile insulin, komplikasyonların önlenmesi amacı ile de pazı ekstresi uygulaması yaparak, bu ajanların etkilerini birbirleri ile karşılaştırdık. Diyabet oluşturduktan 24 saat sonra pazı ekstresi ve insülin uygulamasından sonra, hayvanların vücut ağırlıkları, kan şekerleri, intrakaverno ve kan basınçları ölçülmüş, ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Deney sonunda dekapite edilen sıçanların kan ve doku (aort, kalp ve korpus kavernosum) örnekleri alınmıştır. Kronik diyabete bağlı meydana gelen hasarın belirlenmesi ve bu hasarların oluşmasında serbest radikallerin rolü, gerek biyokimyasal, gerek histolojik incelemelerle belirlenerek, pazı ekstresinin bu hasara karşı tedavi edici etkileri araştırılmıştır.

Yanardağ ve ark. tarafından, diyabetik tavşanlarda, pazı ekstresinin, 28 gün sonunda kan glukoz değerlerini anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (127). Literatürde, STZ ile

diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, pazı ekstresinin 28 gün sonunda, artmış kan glukoz değerini düşürdüğü, azalmış vücut ağırlığını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (106, 119, 120). Bolkent ve ark. tarafından STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, 2g/kg pazı ekstresinin, azalmış pankreas β -hücre ve salgılayıcı granül sayısını artırdığı ve artmış kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir (20). Buradan, pazı ekstresinin, insülinojenik bir ajan gibi etki ederek kan glukoz değerini düşürdüğü söylenebilir. Çalışmamızda, 8 hafta sonunda, tüm tedavi gruplarının, diyabetik hayvanların, artmış kan şekerini anlamlı derecede düşürdüğünü ve kilo kaybını anlamlı derecede engellediğini gördük. Bulgularımız literatür ile uygunluk gösterirken, pazı ekstresinin diyabette hipoglisemik etkisinden söz edilebilir. Pazının hipoglisemik etkisi tam olarak aydınlatılamazken, pazı türlerinde gösterilen, kan şekerini düşürücü saponinler ve flavanoidler bu etkiden sorumlu tutulabilirler (33, 74).

Eretil disfonksiyon, diyabetli erkeklerde sıklıkla görülen bir komplikasyon olmakla beraber, oluşumundan yüksek oranda nöronal ve penis vasküler sistemdeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Penis ereksiyonu, penis arter kan girişi, kavernoza düz kas gevşemesi ve venöz kan çıkışı gerektiren kompleks nörovasküler bir olaydır. NO-sGMP yolağı ereksiyon oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. Literatürde, NO-sGMP yolağının gevşetici etkisinin bozulmasının erektil kapasiteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Endotelden ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir uçlarından NO salınımını eNOS ve nNOS aracılığı ile meydana gelmektedir. Diyabette, nöronal ve endotel kaynaklı düz kas gevşemesinin bozulduğu gösterilmiştir (107). Çalışmamızda, diyabetik erektil disfonksiyonu daha iyi değerlendirmek için, intrakavernoza ve kan basıncı ölçümü yaparak bulgularımızı desteklemek istedik.

Literatürde, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, İKB oranının, diyabetlilerde kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını gösteren çalışmalar vardır (91, 102, 103). Christ ve ark. tarafından 8 haftalık tip I diyabetik sıçanlarda, azalmış İKB'nin insulin ile anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (26). Tip II diyabetik sıçanlarda da, azalmış İKB'nin E vitamini, sildenafil ve kafein tedavisi ile anlamlı derecede arttığını gösteren çalışmalar vardır (17, 30, 31, 130). Bivalacqua ve ark. tarafından 8 haftalık tip II diyabetik sıçanlarda, azalmış İKB'nin SOD aktivatörü tedavisi ile anlamlı derecede arttığı gösterilirken, diyabetik korpus dokusunda azalmış erektil fonksiyondan O_2^- radikalinin etkisinden söz edilebilir (18). Çalışmamızda 8 haftalık diyabet sonrasında diyabet grubunun İKB ve KB değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermediğini gözlemlerken, tedavi gruplarının İKB ve KB değerlerinde de diyabetik sıçanlara göre anlamlı değişiklik görülmediğini gördük.

Diyabetiklerde kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski diğerlerine göre her zaman daha yüksek iken, kardiyomiyopati en önemli kardiyovasküler komplikasyonlardan biridir. Literatürde, diyabetik kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografik incelemelerin yapıldığı çalışmalar oldukça fazladır. Crespo ve ark. sıçanlarda oluşturulan diyabet modelinde, LVPWT ve EF değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını görmüşlerdir (27). Literatürde, diyabetik sıçanlarda yapılan ekokardiyografik ölçümlerde, LVEDD ve LVESD'nin arttığı, EF'nin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (111, 125). Çalışmamızda, diyabetik grupta, IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDCs, LVDCd değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını, pazu ekstresi ve diğer tedavi grupları ile bu artışın engellendiğini gördük. LV mass, EF% ve FS% değerleri diyabetik grupta azalırken, pazu ekstresinin LV mass ve EF% değerlerindeki azalmayı anlamlı derecede engellediğini gördük. Buradan pazu ekstresinin diyabetik hasardaki kardiyak koruyucu etkisinden söz edilebilir.

Doku hasarının bir göstergesi serum LDH seviyesindeki değişikliklerdir. LDH anaerobik glikolizin son basamağında rol alır. NADH varlığında, piruvatın laktata dönüşümünden sorumludur. LDH aktivitesi insulin, glukoz NADH ile değişebilir. Diyabetik sıçanların karaciğer, böbrek dokularında artmış LDH aktivitesi görülmüştür (89). Eliza ve ark. tarafından diyabetik sıçanların plazmalarında LDH seviyelerinin arttığı gösterilirken (36, 37), STZ'nin karaciğere olan hepatoksik etkisinden söz edilebilir. Karaciğer hasarına bağlı olarak bu enzimin kana geçişi artabilir. Literatürde, STZ ile diyabetik sıçanların serumlarında ve kalplerinde artmış LDH seviyelerinin fenol içeriği olan yeşil çay ekstresi ve rutin ile anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (9, 44). Çalışmamızda, diyabete bağlı serum LDH düzeyindeki artışın pazu ekstresi ve insulin ile anlamlı derecede engellendiğini gördük. Özsoy ve ark. tarafından, diyabetik sıçanlarda artmış serum AST, ALT ve ALP enzim düzeylerinin pazu ekstresi uygulanması ile anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (106). Buradan, pazu ekstresinin, diyabetik karaciğer dokusunda koruyucu etki göstererek, serum LDH düzeylerini azalttığı söylenebilir.

ADMA endojen kompetitif NOS inhibitörü olup, vasküler hücreler gibi birçok doku tarafından sentez edilir ve plazmada görülür (43). İnsan ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda, endotel kaynaklı gevşemede meydana gelen bozuklukların ADMA seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43, 124). Değişmiş endojen ADMA seviyesinin, endotel disfonksiyon ve diyabetik vasküler komplikasyon belirteci olabileceği söylenebilir. Literatürde, diyabetik Sprague Dawley sıçanlarda artmış serum ADMA seviyeleri gösterilmiştir (71, 86, 126).

Artmış ADMA seviyesine bağlı olarak ve NOS aktivitesindeki azalmadan dolayı NO biyoyararlanımı düşebilir. Çalışmamızda, diyabete bağlı olarak serum ADMA düzeyindeki artışın pazı ekstresi ve insülin ile anlamlı derecede engellendiğini gördük. ADMA'nın tedavili grupta bu düşüşünü çalışmamızda elde ettiğimiz diğer sonuçlar açıklayabilir. Oksidan yanıtın azalması, ADMA'daki artışı engellemiş olabilir.

Bilindiği gibi dokunun antioksidan kapasitesi diyabetik komplikasyon gelişimi açısından önemlidir. Antioksidanlar ve antioksidan enzimler gibi hücrel savunma mekanizmaları hücreleri ve dokuları oksidan hasara karşı korur. GSH bütün hücrelerde milimolar konsantrasyonlarda bulunan, önemli bir antioksidandır. Detoksifikasyon ve metabolizma olaylarında bazı enzimler için kofaktör ya da substrat olarak rol alır ve bu yüzden dokuları oksidan hasara karşı korur (119). İnsan ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda diyabete bağlı olarak azalmış GSH seviyeleri plazma, serum ve çeşitli dokularda görülmüştür. Literatürde tip II diyabetlilerin plazmalarında (93) ve diyabetik farelerin lenslerinde azalmış GSH seviyeleri gösterilmiştir (70, 80). Araştırmacılar tarafından, STZ ile diyabetik sıçanların da, kalp (119), aort (92), penis (102, 103) gibi dokularında GSH tüketiminin arttığı bildirilmiştir. Günümüzde oksidan stresin yer aldığı pekçok patolojik durumda antioksidanlar ile tedavi denenirken, diyabetik testis ve korpus kavernosum dokularında askorbik asit ve melatonin gibi güçlü antioksidanlar ile olumlu sonuçlar alınmıştır (38, 92). Çalışmamızda pazı ekstresi ve insülin'nin, diyabetik kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında GSH düzeylerindeki azalmayı anlamlı derecede engellediğini gördük. Literatürde pazı ekstresinin diyabetik sıçanların kan, karaciğer, lens, kalp ve aort dokularında azalmış GSH seviyelerini anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (106, 119, 131). Pazı ekstresi antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkili fenol içeriğinden dolayı, ortamı serbest radikallerden temizleyerek, diyabete artmış GSH tüketimi azaltabilir.

Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin neden olduğu önemli hasarlardan biri olduğu için diyabet ile yakından ilişkilidir. Azalmış GSH seviyesi, lipid peroksidasyonuna neden olan birincil faktörlerden biridir. Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin doymamış yağ asitlerinden 1 hidrojen atomu kopartmaları ile başlar. Membran permeabilitesinde değişikliğe yol açarlar ve membran yoğunluğunu azaltırlar (57). MDA, lipid peroksidasyon ürünüdür ve oksidatif stresin belirteçlerinden biridir. Literatürde Tip II diyabetlilerin plazmalarında ve diyabetik farelerin lenslerinde artmış MDA seviyesi gösterilmiştir (70, 80, 93). Sıçanlarla yapılan çalışmalarda da diyabete bağlı olarak, aort (10), kalp (119), penis (103) gibi dokularda MDA seviyesinin arttığı görülmüştür. Çalışmamızda diyabete bağlı olarak 8 hafta

sonunda kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında MDA seviyelerinde anlamlı bir artış meydana geldiğini gördük. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularla paralellik gösterirken, diyabete bağlı organ hasarında serbest radikallerin rolünü desteklemektedir. Pazı ekstresi ve insulin uygulanan gruplarda MDA seviyelerinde meydana gelen artışın anlamlı derecede engellendiğini gördük. Literatürde diyabetik aort ve korpus kavernosum dokusunda artmış MDA seviyesinin insulin ile anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (92). Literatürde pazı ekstresinin karaciğer, kalp ve aort dokularında artmış MDA seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (106, 119). Pazı ekstresinin, bu etkileri radikal süpürücü özellikli fenol içeriği sayesinde gösterdiği söylenebilir. Pazı ekstresi, diyabetik hasar sonucu oluşmuş serbest radikalleri süpürerek, lipid peroksidasyonunu engelleyebilir.

Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli mekanizmalarla serbest oksijen radikallerinin seviyesinde artış meydana geldiği bilinmektedir. Diyabette NO üretimiminin artabileceği de söylenirken reaktif oksijen türevleri tarafından NO'nin inaktive edilmesi ile NO biyoyararlanımı düşebilir. NO, nonstabil bir radikal olduğu için, çok kısa bir zamanda daha stabil $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ anyonlarına dönüşebilir. Böylece fazla NO sitotoksik etki meydana getirir. Literatürde, Tip II diyabetiklerin plazmalarında artmış $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ seviyeleri gösterilmiştir (8). Ayrıca STZ ile diyabetik sıçanların idrar, plazma ve aort dokularında artmış $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ seviyeleri görülürken, artmış NO üretiminden söz edilebilir. Ayrıca diyabetik sıçanlarda artmış iNOS ekspresyonu gösterilirken, buna bağlı olarak NO üretiminde artış meydana gelebilir (19, 52). iNOS enzimi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile aktive olur ve ve eNOS'a göre 1000 kat daha fazla NO üretebilir (82). Antioksidan E vitamini, α -lipoik asit ve melatonin gibi antioksidanlar ile artmış $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ seviyelerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (19, 30, 117). Çalışmamızda, 8 hafta sonunda, diyabete bağlı olarak kalp, aort, korpus kavernosum dokularında NO ve serumda $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ seviyelerinde anlamlı artış meydana geldiğini, pazı ekstresi ve insulin uyguladığımız gruplarda ise serum $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ve doku NO seviyelerindeki bu artışın anlamlı derecede engellendiğini gördük. Bu bulgular, diyabette fazla miktarda $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ oluşumunun artmış NO konsantrasyonu ile ilişkisini desteklemektedir. Literatürde pazı tohumundan elde edilen 4 tane fenolik bileşiğin, murine makrofaj RAW 264.7 hücre kültüründe nitrit oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (65). Çalışmamızda kullandığımız pazı yaprakları sulu ekstresinin de fazla NO oluşumunu engelleyerek, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ oluşumunu inhibe edici etkisi olabilir. Pazı ekstresinin antioksidan ve radikal süpürücü etkisinin gösterilmesi sonuçlarımızı desteklemektedir. Çalışmamızda iNOS

ekspresyonunu ve aktivitesi ölçülememekle beraber, diyabet ve pazı ekstresi tedavi gruplarında iNOS seviyelerinin de incelenmesi bulgularımızı destekleyebilir.

Serbest oksijen radikallerinin tayininde, luminol ve lusigenin olmak üzere iki farklı belirteç kullanılırken, luminol aracılı ölçüm ile OH^- , H_2O_2 , hipoklorit ve hidroperoksil radikallerinin, lusigenin aracılı ölçüm ile O_2^- radikalinin tayini yapılmaktadır. Tip I diyabetik sıçanların böbrek dokusunda artmış lusigenin değerinin, Protein kinaz C inhibitörleri ile azaldığı görülürken, diyabete bağlı O_2^- oluşumunda protein kinaz C aktivasyonundan söz edilebilir (129). Crespo ve ark. tarafından 4 haftalık diyabetik sıçanların, kalp ve aort dokularında lusigenin değerlerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (27). Benzer şekilde, Bivalacqua ve ark. diyabetik spraque sıçanların korpus kavernosum dokusunda, luminol ve lusigenin değerlerinin arttığını, SOD aktivatörü uygulanan diyabetik grupta, lusigenin değerlerinin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (18). Çalışmamızda, 8 hafta sonunda, diyabetik sıçanların, kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında luminol ve lusigenin değerleri anlamlı olarak arttığını gördük. Pazı ekstresi ve insulin ile kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında luminol artışı, kalp ve korpus kavernosum dokularında da lusigenin artışı anlamlı derecede engellenmiştir. Pazı ekstresinin etkisini, fenol içeriğinden dolayı direk radikal süpürücü etkisi ile gösterebileceği söylenebilir.

Endotelden salıverilen NO, sGMP aracılığı ile, gevşeme yanıtını meydana getirir. Diyabete bağlı olarak, NO/sGMP yolağındaki değişiklikler endotel disfonksiyona katkıda bulunabilir. sGMP, endotel kaynaklı gevşemenin iyi bir işaretçisi olabilir. Literatürde diyabete bağlı olarak sGMP konsantrasyonlarının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Diyabetik sıçanların serumlarında (52), aort, kalp ve böbrek dokularında (19) artmış sGMP düzeyleri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, diyabete bağlı olarak sGMP yanında, iNOS enziminin seviyesinde de artış görülürken, bu enzimin sGMP ile ilişkisinden söz edilebilir. iNOS enzimi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile aktive olur ve ve eNOS'a göre 1000 kat daha fazla NO üretebilir (82). Çalışmamızda diyabet oluşturulan sıçanların kalp, aort ve korpus kavernosum dokularında sGMP düzeylerinin anlamlı derecede arttığını gördük. Hiperglisemiye bağlı olarak artmış iNOS aktivitesi fazla miktarda NO üretimine neden olarak sGMP düzeylerindeki artıştan sorumlu tutulabilir. Pazı ekstresi ve insulin ile bu artışın anlamlı derecede engellendiğini gördük. Serum $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, doku NO değerlerinde elde ettiğimiz sonuçlar da bulgularımızı desteklemektedir. Pazı ekstresi, dokularda fazla miktarda NO oluşumunu engelleyerek, sGMP düzeylerindeki artışı engelleyebilir. iNOS ekspresyonu ve aktivitesinin ölçülmesi bulgularımızı destekleyebilir.

Çalışmamızda dokularını histolojik olarak incelediğimizde ise, kalp dokusunda diyabete bağlı olarak meydana gelen konjesyonunun, kas hücrelerindeki bozulmanın, aort dokusunda laminalar arası bağ dokudaki ileri derecedeki açılma ve bozulmaların ve kavernoza dokudaki düzensizlikler, endotel yapılarındaki hafif hasarların, tüm tedavi grupları ile gerilediği ve kontrol gruba yaklaştığı gözlemlendi.

Çalışmamızda tüm bu bulgular eşliğinde, diyabetik sıçanların kan glukoz değerlerinin yükseldiği, vücut ağırlıklarının azaldığı, ekokardiyografik değerlerinin değiştiği ve yapısal olarak dokuların yapılarında hasarlar meydana geldiği görülmüştür. Diyabete bağlı olarak oksidan hasarın göstergesi olarak serum ADMA, LDH ve $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ değerlerinin, kalp, aort ve korpus kavenosum dokularında MDA, luminol, lusigenin, NO ve sGMP değerlerinin yükseldiğini, GSH değerlerinin azaldığını, pazı ekstresi ile bu parametrelerin kontrol değerlerine yaklaştığını gördük. Literatürde, diyabetik hasarda antioksidan içerikli birçok bitkinin olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmamız doğrultusunda, diyabetin serbest radikaller aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel hasara neden olduğu ve bu hasarın pazı (*Beta vulgaris* L. var. cicla) ile önlenilebileceği, diyabette pazının faydalı etkileri olabileceğinden söz edilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Arslan O, Aksoy Ş. (2005). Beneficial effects of vitamins C and E against oxidative stress in diabetic rats. *Nutrition Res* 25:625-630.
2. Alper G, Onat T, Emerk K, Sözmen EY. (2002). *İnsan Biyokimyası. Ankara, Palme Yayıncılık*, 248-257.
3. Altan N, Dinçel A, Koca C. (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2):51-56.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus(2004). *Diabetes Care*, 27: 5-10.
5. Aranson D. (2008). Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Cardiovasc. Diabetol: clinical, metabolic and inflammatory facets. Adv Cardiol*, 45:1-16.
6. Armagan A, Uz E, Yılmaz HR, Soyupek S, Oksay T, Özçelik N.(2006). Effect of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian J Androl*, 8(5):595-600.
7. Arulselvan P, Subramanian SP. (2007). Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic beta cells in experimental diabetes in rats. *Chem Biol Interact*, 165:155-164.
8. Aydın A, Orhan H, Sayal A, Özata M, Şahin G, Işimer A. (2001). Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem*, 34: 65-70.
9. Babu PV, Sabitha KE, Srinivasan P, Shyamaladevi CS. (2007). Green tea attenuates diabetes induced maillard-type fluorescence and collagen cross-linking in the heart of streptozotocin diabetic rats. *Pharmacol Res*, 55:433-440.
10. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. (2008). Chronic administration of genistein improves aortic reactivity of streptozotocin-diabetic rats: mode of action. *Vascul Pharmacol*, 49: 1-5.
11. Battiprolu PK, Gillete TG, Wang ZV, Lavandero S, Hill JA. (2010). Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today: disease mechanisms*, 7(2):135-143.

12. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB. (2001). Ascorbate restores endothelium dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*, 103:1618-1623.
13. Beuge JA, Aust SD. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymol* 52(302): 311-137.
15. Beutler E. (1975). Glutathione in red blood cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York : Grune and Stratton.p. 112-114.-138.
16. Bivaclacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Cellek S Chitaleu K, Webb RC, Lewis RL, Mills TM, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. (2004). RhoA/Rho-kinase supresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl acad Sci USA*, 101: 9121-9126.
17. Bivaclacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, Namara DB, Abdel-Mageed AB, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. (2003). Gene tranfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol*, 169: 1911-1917.
18. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Leungwattanakij S, Dabisch PA, McNamara DB, Kadowitz PJ, Hellstrom WGJ. (2004). Effect of combination endothelial nitric oxide synthase gene therapy and sildenafil on erectile function in adiabetic rats. *Int J Impot Res*, 16: 21-29.
19. Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirci M, Pradhan L, Alvarez X, Champion HC. (2005). Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J Sex Med*, 2: 187-198.
20. Bojunga J, Dresar-mayert B, Usadel KH, Kusterer K, Zeuzem S. (2004). Antioxidative treatment reverses imbalances of nitric oxide synthase isoform expression and attenuates tissue-cGMP acitvation in diabetic rats. *Biochem and Biophys Res Commun*, 316:771-780.
21. Bolkent Ş, Yanardağ R, Tabakoğlu-Oğuz A, Saçan Ö. (2000). Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var cicla) extracts on pancreatic beta cells in streptozotocin diabetic rats: a morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol*, 73 :251-259.
22. Bresson D, Herrath M. (2004). Mechanisms underlying type I diabetes. *Drug Discov. Today: Disease mechanisms*, 1(3):11-17.
23. Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*, 54:1616-1626.

24. Burnett AL. (2005). Nitric oxide-based therapy for erectile disorders. *Drug Discov Today: therapeutic strategies*, 2(1): 25-30.
25. Cai U, Harrison DG. (2000). Endothelial Dysfunction in cardiovascular disease. The role of oxidant stress. *Circ. Res*, 87: 840-844.
26. Cameron NE, Cotter MA. (2007). Erectile dysfunction and diabetes mellitus: mechanistic considerations from studies in experimental models. *Curr Diabetes Rev*, 3:149-158.
27. Christ GJ, Hsieh YI, Zhao W, Schenk G, Venkateswarlu K, Wang HZ, Tar M, Melman A.(2006). Effects of streptozotocin induced diabetes on bladder and erectile (dys)function in the sam erat in vivo. *Urol Int*, 97: 1076-1082.
28. Crespo MJ, Zalacain J, Dunbar DC, Cruz N, Arocho L. (2008). Cardiac Oxidative stress is elevated at the onset of dilated cardiomyopathy in streptozotocin-diabetic rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol Ther*,13(1);64-71.
29. Çekmen M, Turgut M, Türköz Y, Aygün D, Gözükar E. (2001). Nitric oxide and nitric oxide synthase physiologic and pathologic characteristics. *T Klin Pediatr*,10:226-236.
30. de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, Laurent D, Burkey BF. (2001). Effects of pioglitazone on adipose tissue remodelling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes*,50:1863-1871.
31. De Young L, Yu D, Bateman RM, Brock GB. (2004). Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl*, 25: 830-836.
32. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. (2003). Effects of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in a diabetic animal model. *Int J Impot Res*, 15:347-354.
33. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collada PS and Gonzales-Gallego J. (2005). Quercetin decreases oxidative stress, NF- κ B activation and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr*, 2299-2304.
34. Dijoux MG, Lavaud C, Massiot G, Lemen Oliver L.(1995). Flavanoids from beta vulgaris varieties. *Fitoterapia*, 66:195-198.
35. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Duofour S, Cline GW, Slezak LA, Anderson DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI.(1999). Effects of free fatty acid on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest*,103(2): 253-259.

36. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. (2006). Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest*, 116 (4):1071-1080.
37. Eliza J, Daisy P, Ignacimuthu S, Duraipandiyar V. (2009). Antidiabetic and antilipidemic effect of eremantin from *Costus speciosus*(Koen)Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 182: 67-72.
38. Eliza J, Daisy P, Ignacimuthu S, Duraipandiyar V. (2009). Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from *Costus speciosus* (Koenex. Retz)Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 179:329-334.
39. El-Missiry MA. (1999). Enhanced testicular antioxidant system by ascorbic acid in alloxan diabetic rats. *Comp Biochem Physiol C*, 124: 233-237.
40. Elwell WE, Dehn WM. (1939). Pectin content of plant materials. *Plant Physiol*, 14: 809-816.
41. Engelen W, Manuel-y-Keenoy B, Vertommen J, De Leeuw I, Van Gaal L. (2005). Effects of micronized fenofibrate and vitamin E on in vitro oxidation of lipoproteins in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 31:197-204.
42. Ertuğ PU, Olguner AA, Öğülen N, Şingirik E. (2010). Protective effect of quercetin, a polyphenolic compound, on Mouse corpus cavernosum. *Fundamen Clin Pharmacol*, 24:223-232.
43. Fager EEC, Olson OE, Burris RH, Elvehjem AC. (1949). Folic acid in vegetables and certain other plant materials. *Food Res*, 14:1-8.
44. Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, Bryant TA, Chen NT, Tamayo MT, Ramasamy R, Berglund L, Ginsberg HN, Homma S, and Cannon PJ. (2000). Acute Elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:2039-2044.
45. Fernandes AA, Novelli EL, Okoshi K, Okoshi M, Muzio BP, Guimaraes JF, Junior AF. (2010). Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *Biomed Pharmacother*, 64:214-219.
46. Feron O, Dessy C, Moniette S, Desager JP, Balligand JL. (1999). Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest*, 103:897-905.
47. Fleming I, Mohammed A, Galle J, Turchanowa L, Brandes RP, Fisslthaler B, Busse R. (2005). Oxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide synthase by inhibiting PKC alpha. *Cardiovasc Res*, 1:897-906.

48. Fried LF, Forrest KY, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard TJ. (2001). Lipid modulation in insulin dependent diabetes mellitus effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications*, 15:113-119.
49. Gao X, Zhang H, Schmidt AM, Zhang C. (2008). AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in type 2 diabetic mice. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol*, 295:491-498.
50. Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, Ley K. (2007). Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech*, 4(3): 131-140.
51. Goyal S, Arora S, Bhatt TK, Das P, Sharma A, Kumari S, Arya DS. (2010). Modulation of PPAR by telmisartan protects the heart against myocardial infarction in experimental diabetes. *Chem Biol Interact*. 185:271-280.
52. Gur S, Karahan ST, Ozturk B, Badilli M. (2005). Effect of ascorbic acid treatment on endothelium-dependent and neurogenic relaxation of corpus cavernosum from middle-aged non insulin dependent diabetic rats. *Int J Urol*, 12: 821-828.
53. Haidara MA, Mikhailidis DP, Rateb MA, Ahmed ZA, Yassin HZ, Ibrahim IM, Rashed LA. (2009). Evaluation of the effect of oxidative stress and vitamin E supplementation on renal function in rats with streptozotocin-induced type I diabetes. *J Diabetes Complications*, 23 :130-136.
54. Haidara MA, Yasin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA. (2006). Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetic mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 4(3):215-27.
55. Hellman B, Gylfe E, Grapengiesser E, Dansk H, Salehi A. (2007). Insulin oscillations-clinically important rhythm. Antidiabetics should increase the pulsative component of the insulin release. *Lakartidningen*, 104:32-33.
56. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T. (2001). Mechanisms Underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*, 88(42) :14-22.
57. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C –dependent activation of NADPH oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 49:1939-1945.

58. Jain SK, Mcvie R. (1999): Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 48:1850-1855.
59. Je HD, Shin CY, Park HS, Huh IH, Sohn UD. (2001). The comparison of vitamin C and vitamin E on the protein oxidation of diabetic rats. *J Auton Pharmacol*, 21(5-6):231-236.
60. Jesmin S, Zaedi S, Shimojo N, Iemitsu M, Masuzawa K, Yamaguchi N, Mowa CN, Maeda S, Hattori Y, Miyauchi T. (2007). Endothelin antagonism normalizes VEGF signaling and cardiac function in STZ-induced diabetic rat hearts. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292:1030-1040.
61. Kashiba M, Oka J, Ichikawa R, Kageyama A, Inayama T, Kageyama H, Ishikawa T, Nishikimi M, Inoue M, Inoue S. (2000). Impaired reductive regeneration of ascorbic acid in the Goto-Kakizaki diabetic rats. *Biochem J*, 351: 313-318.
62. Katzung. 7th edition. *Basic and Clinical Pharmacology*. 41. Bölüm. 684-696.
63. Kayaalp O. :Tıbbi Farmakoloji(1998). *Hacettepe Taş , Ankara,*. 8. Basım, 2. Cilt, s. 152-1264, 1273.
64. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. (1999). Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alfa lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia*, 42(3):343-350.
65. Kim SC. (2000). Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2:161-166.
66. Kim Y, Han MS, Lee JS, Kim J, Kim YC. (2003). Inhibitory phenolic amides lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 cells from beta vulgaris var. cicla seeds. *Phytother Res*, 17:983-985.
67. Kim YK, Lee MS, Son SM, Kim IJ, Lee WS, Rhim BY, Hong KW, Kim CD. (2002). Vascular NADH oxidase is involved in impaired endothelium dependent vasodilation in OLETF rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51:522-527.
68. Kuboki K, Jiang ZH, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. (2000). Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation*, 101:676-681.
69. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. (1999). Oxidative stress and diabetes mellitus Pathogenesis of long-term complications. *Eur J Intern Med*, 10:9-19.
70. Lamb RE, Goldstein BJ. (2008). Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance and vascular function. *Int. J. Clin Pract*, 62(1) :1087-1095.

71. Lee AY, Chung SS.(1999). Contributions of polyol pathway to oxidative stres in diabetic cataract. *Faseb Journal*,(13) 23-29.
72. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. (2002). Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimetihylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*,106:987-992.
73. Lindsay RM, Jamieson NS, Walker SA, McGuigan CC, .Smith W, Baird JD. (1998). Tissue ascorbic acid and polyol pathway metabolism in experimantal diabetes. *Diabetologia*, 41:516-523.
74. Lipinski B. (2001): Pathophysiology of oxidative stres in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 15:203-210.
75. Masayuki Y, Shoichi H. (1997). Extraction of blood glucose sugar lowering saponins from beta vulgaris (JPN Kokaia Tokkyo Koho JP 0925290 Appl. 95/177220, Japan). *Chemical Abstract*,126,203699c.
76. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. (2001). Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *Endothelial function*, 37(5):1344-1350.
77. Memişoğlu R, Bakan E. (2004). Levels of cerruplasmin, transferin and lipid peroxidation in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 18:193-197.
78. Memişoğlu R. (2003). Plazma homosistein düzeyleri ile tip 2 diyabet , komplikasyonları, kontrolü, ve süresi arasındaki ilişkinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum.
79. Memişoğlu R. (2005). Ditabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-39.
80. Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, Capoğlu I. (2003). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Func*, 21:291-296.
81. Miranda M, Muriach M, Roma J, Bosch-morell F, Genoves JM, Barcia J, Araiz J, Diaz-LLopis m, Romero FJ. (2006). Oxidative stres in a model of experimental diabetic retinopathy: the utility of peroxinytrite scavengers. *Arch. Soc Esp oftalmol*, 81:27-32.
82. Molavi B, Rassouli N, Bagwe S, Rasouli N. (2007). A rewiev of thiazolidinediones and metformin in the treatment of type 2 diabetes with focus on cardiovascular complications. *Vasc Health Risk Manag*,3(6):967-973.
83. Nathan C. (1997).Inducible nitric oxide synthase :what difference does it make?*J invest*,100:2417-2423.

84. Ninfali P, Bacchiocca M, Antonelli A, Biagotti E, Di Gioacchino AM, Piccoli G, Stocchi V, Brandi G. (2007). Characterization and biological activity of the main flavanoids from swiss chard (*beta vulgaris* subspecies *cycla*). *Phytomedicine*, 14:216-221.
85. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature*, 404:787-790.
86. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Inami N, Tanaka A, Nanba M, Shouda Y, Takahashi N, Kimura Y, Iwasaki T. (2008). Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*, 122:39-45.
87. Onozato ML, Tojo A, Leiper J, Fujita T, Palm F, Wilcox C. (2008). Expression of N^G, N^G-dimethylarginine dimethylaminohydrolase and protein arginine n-methyltransferase isoforms in diabetic rat kidney. *Diabetes*, 57:172-180.
88. Ostenton CG. (2001). The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand*, 171:241-247.
89. Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu-Arı N. (1996). Effecto of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol. Rev*, 48(1): 69-109.
90. Palsamy P, Subramanian S. (2009). Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes acitivities of carbonhydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 179:356-362.
91. Panunti B, Jawa AA, Fonseca VA. (2004). Mechanisms and Therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus. *Drug Discov Today: Disease mechanisms*, 1(2): 151-157.
92. Park CS, Ryu SD, Hwang SY. (2004). Elevation of intracavernous pressure and NO-cGMP activity by a new herbal Formula in penile tissues of aged and diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 94:85-92.
93. Paskaloğlu K, Şener G, Ayanoğlu-Dülger G. (2004). Melatonin treatment protects aganist diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol*, 499: 345-354.
94. Pasupathi P, Chandrasekar V, Kumar US. (2009). Evaluation of oxidative stres, enzymatic and non-enzymatic antioxidants and metabolic thyroid hormone status in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metabolic Syndrome: Clin Res Rew*, 3:160-165.

95. Platenius H. (1945): Diurnal and seasonal changes in the ascorbic acid content of some vegetables. *Plant Physiol*,20: 98-105.
96. Potter EF, Lung MC. (1965). Sugar determination in green and leafy plants and dried forages. *J Assoc Offic Agr Chemist*, 48:728-730.
97. Pratico D. (2005). Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis*,181:215-224.
98. Pyo YH, Lee TC, Logendra L, Rosen RT. (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of swiss chard (*beta vulgaris* subspecies *cycla*) extracts. *Food Chem*,85:19-26.
99. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. (2005). A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother*, 59:365-373.
100. Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S. (2004). Effect of *Eugenia Jambola* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Scien*, 75:2717-2731.
101. Roberts CK, Sindhu KK. (2009). Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences*, 84: 705-712.
102. Rueckschloss U, Galle J, Holtz J, Zerkowski HR, Morawietz H. (2001). Induction of NAD(P)H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: antiatherosclerotic potential of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Circulation*, 104: 1767-1772.
103. Ryu JK, Kim DJ, Lee T, Kang YS, Yoon SM, Suh JK. (2003). The role of free radical in the pathogenesis of impotence in streptozotocin-induced diabetic rats. *Yonsei Med J*, 44(2):236-241.
104. Ryu JK, Lee T, Kim DJ, Park IS, Yoon SM, Lee HS, Song SU, Suh JK. (2005). Free Radical scavenging activity of korean red ginseng for erectile dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Urology*, 65:611-615.
105. Sacan Ö, Yanardağ R. (2010). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of chard (*beta vulgaris* var. *cicla*). *Food Chem Toxicol*,48:1275-1280.
106. Sacks DB: Diabetes Mellitus. In: Burtis CA, Ashwood ER. (1999). *Tietz Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders co: 766-776.
107. Saçan Ö, Bulan OK, Bolkent Ş, Yanardag R, Özgey Y. (2004). Effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. *Cicla*) on the liver of the diabetic rats: a morphological and biochemical study. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 68(8):1640-1648.

108. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoï K, Krane RJ, Cohen RA. (1989). Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med*,320:1025-1030.
109. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. (1989). Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 2:358-367.
110. Schulz E, Anter E, Keaney JF. (2004). Oxidative stress, antioxidants and endothelial function. *Curr Med Chem*, 11:1093-1104.
111. Secchi G. (1963). The lipids of the leaves as source of essential fatty acids of the diet. *Rass Chimica*,15:118-121.
112. Shao CH, Wehrens XH, Wyatt TA, Parbhu S, Rozanski GJ, Patel KP, Bidasee KR. (2009). Exercise training during diabetes attenuates cardiac ryanodine receptor dysregulation. *J Appl Physiol*, 106:1280-1292.
113. Shirpoor A, Ansari MH, Salami S, Pakdel FG, Rasmi Y.(2007). Effect of vitamin E on oxidative stress status in small intestine of diabetic rats. *World J Gastroenterol*, 28;13(32):4340-4344.
114. Soriano FG, Pacher P, Mabley J, Liaudet L, Szabo C. (2001). Rapid reversal of the diabetic endothelial dysfunction by pharmacological inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase. *Circ. Res*, 89:684-691.
115. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. (1997). Endothelium-dependent vasodilatation. *J. Clin. Invest*, 100 (5):1230-1239.
116. Steiner DF, Oyer PE. (1967). The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 57(2):473-480.
117. Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. (2002). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opin. Investig. Drugs*,11(9):311-318.
118. Sudnikovich E, Maksimchik Y, Zabrodskaya S, Kubyshin V, Lapshina E, Bryszewska M, Reiter R, Zavodnik I. (2007). Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *Eur J Pharmacol*, 569:180-187.
119. Sydow K, Münzel T. (2003). Diabetes Mellitus, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Int Congr Ser*, 1253: 125-138.

120. Şener G, Saçan Ö, Yanardağ R, Dülger GA. (2002). Effect of Chard (*Beta vulgaris* L. var. Cicla) Extract on oxidative injury in the aorta and heart of streptozotocin-diabetic rats. *J Med Food*, 5(1):37-42.
121. Tunalı T, Yarat A, Yanardağ R, Özçelik F, Özsoy Ö, Ergenekon G, Emekli N. (1998). Effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) on the skin of streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie*, 53:638-640.
122. Tuncayengin A, Biri H, Onaran M, Sen I, Tuncayengin O, Polat, Erbaş D, Bozkirli I. (2003). Cavernosal tissue nitrite, nitrate, malondialdehyde and glutathione levels in diabetic and non-diabetic erectile dysfunction. *Int J Androl*, 26: 250-254.
123. UKPDS (1998): Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UK prospective diabetes study Group. *Lancet*, 352(9131):854-865.
124. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39:44-84.
125. Wang S, Jiang JL, Hu CP, Zhang XJ, Yang DL, Li YJ. (2007). Relationship between protective effects of rosiglitazone on endothelium and endogenous nitric oxide synthase inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats and cultured endothelial cells. *Diabetes Metab Res Rev*, 23:157-164.
126. Weytjens C, Franken PR, D'hooge J, Droogmans S, Cosyns B, Lahoutte T, Camp GV. (2008). Doppler myocardial imaging in the diagnosis of early systolic left ventricular dysfunction in diabetic rats. *Eur J Echocardiogr*, 9: 326-333.
127. Xiong Y, Lei M, Fu S, Fu Y. (2005). Effects of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sci*, 77:149-159.
128. Yanardag R, Koçak H. (1998). Effects of Chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) on blood glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pharm. Pharmacol. Commun*, 4:309-311.
129. Yanardağ R, Bolkent Ş, Özsoy-Saçan Ö, Karabulut-Bulan Ö. (2002). The effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea and creatinine levels of diabetic rats. *Phytother Res*, 16:758-761.
130. Yang J, Lane PH, Pollock JS, Carmines PK. (2009). PKC-dependent superoxide production by the renal medullary thick ascending limb from diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 297:1220-1228.

131. Yang R, Wang J, Chen Y, Sun Z, Wang Y, Dai Y. (2008). Effects of caffeine on erectile function via up-regulating cavernous cyclic guanosine monophosphate in diabetic rats. *J Androl*, 29:586-591.
132. Yarat A, Özçelik F, Yanardağ F, Tunalı T, Özsoy Ö, Emekli N, Üstünel A. (1998). The Effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. Cicla) on the protein and antioksidan systems in lenses of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm. Pharmacol. Commun*, 4:271-274.
133. Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H. (2006). Intensive treatment of risk factors in patients with type2 diabetes mellitus associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma ADMA and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J*, 27:1159-1165.
134. Yentür S. (1995). Bitki anatomisi, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, İstanbul.
135. Yoshida M, Kimura H, Kyuki K, Ito M. (2004). Combined effect of vitamin E and insulin on cataracts of diabetic rats fed a high cholesterol diet. *Biol. Pharm. Bull*, 27(3)338-344.
136. Zeller W, Rudolph K, Hoppe HH. (1977): Effect of the pseudomonas phaseolicolotoxin on the composition of lipids in leaves of swiss chard. *Phytopathol*, 89:296-305.
137. Zeybek N, Zeybek U. (1994). *Farmasotik Botanik*. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:2 Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova. 173-178.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

PROJENİN ADI : Sıçanlarda streptozotosinle oluşturulan diyabetes mellitus modelinde gelişen erektil disfonksiyon ve kardiyak hemodinamik değişikliklere karşı pazu ekstresinin tedavi edici etkilerinin incelenmesi

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Göksel Şener

PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Ecz. Yeşim İpçi, Öğr. Gör. Özer Şehirli,
Doç. Dr. Muammer Kendirci, Yrd. Doç. Dr. Selami Süleymanoğlu

PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR : M. Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji
Anabilim Dalı

ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 20.11.2008- 68.2008.mar

Sayın : Prof. Dr. Göksel Şener

Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na "Sıçanlarda streptozotosinle oluşturulan diyabetes mellitus modelinde gelişen erektil disfonksiyon ve kardiyak hemodinamik değişikliklere karşı pazu ekstresinin tedavi edici etkilerinin incelenmesi" isimli projemiz "Hayvan Deneyleri Etik Kurulu" tarafından incelenerek onaylanmıştır.


Çalışmalarınızda başarılar dileriz.


Prof. Dr. Göksel ŞENER


Doç. Dr. Halil TUĞTEPE

Öğr. Gör. Dr. Gürkan SERT

Av. Serkan DURAN


Prof. Dr. Berrak YEĞEN
Hayvan Deneyleri Etik Kurul
Başkanı


Doç. Dr. Zafer GÖREN


Prof. Dr. Aysen YARAT


Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ

Av. Onur GİR

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, "Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na" bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir. Araştırmacıların proje ile yapılan bütün yayınlarda proje onay tarih ve numarası

EK 5

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Yeşim	Soyadı	İpçi
Doğum Yeri	Edirne	Doğum Tarihi	23.05.1975
Uyruğu	TC	Tel	0 532 323 04 88
E-mail	ipciyesim@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003
Lisans	M.Ü. Eczacılık Fakültesi	1997
Lise	Edirne Anadolu Lisesi	1993

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Serbest eczacı		5-
2. Araştırma Görevlisi	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	3-
3.		-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin