

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OVARİEKTOMİZE VE DİABETİK RATLARDA
E VİTAMİNİ VE 17- β ESTRADİOLÜN LİPİT
PEROKSİDASYON SEVİYESİ İLE HEMATOLOJİK VE
PLAZMA LİPİT DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Mustafa TAMSER

ELAZIĞ 2006

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Necip İLHAN

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. Mesut AKSAKAL

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet ÇAY.....

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mesut AKSAKAL

Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ

Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK

Doç. Dr. Mine ERİŞİR

Doç. Dr. Mehmet ÇAY

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenim ve tez çalışmalarım süresince beni yönlendiren, tezimin hazırlanmasında her türlü destek ve yardımını esirgemeyen bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam sayın Doç. Dr. Mehmet ÇAY'a, teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım süresince katkı ve yardımını esirgemeyen değerli hocalarımız Prof. Dr. Mesut AKSAKAL, Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ, Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU ve Anabilim Dalımız Araştırma görevlilerinden Meltem KIZIL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ	5
3.1. DİABETES MELLİTUS (DM).....	7
3.1.1. Etyopatogenez	8
3.1.2 Sınıflandırma	8
3.1.2.1. Tip 1 Diabet (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus, IDDM).....	8
3.1.2.2. Tip 2 Diabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus, NIDDM).....	11
3.1.3 . Diabetes Mellitus'ta Metabolik Değişiklikler.....	12
3.1.3.1. Protein Kinaz C'nin Aktivasyonu.....	12
3.1.3.2. Sorbitol Yolu	12
3.1.3.3. Protein Glikozilasyonu.....	14
3.1.4. HbA _{1c}	15
3.1.5. Diabetes Mellitus, Kan Glikozu, Glikozillenmiş Hemoglobin ve Kan Lipit Değerleri	17
3.1.6. Diabet Mellitus ve Bazı Hematolojik Değerler.....	18
3.1.7. Diabetik Komplikasyonlar.....	20
3.1.7.1. Ateroskleroz.....	20
3.1.7.2. Diabetik Mikroanjiopati.....	24
3.2. Lipitler.....	24
3.2.1. Trigliseritler.....	24
3.2.2. Kolesterol.....	26

3.3.	Plazma Lipoproteinleri.....	28
3.3.1.	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL).....	29
3.3.2.	Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL).....	30
3.3.3.	Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL).....	32
3.4.	Lipit Peroksidasyonu (LPO).....	33
3.5.	E VİTAMİNİ.....	37
3.5.1.	E vitamininin Emilim, Dağılım ve Atılımı.....	38
3.5.2.	E vitamininin Fizyolojik Fonksiyonları.....	40
3.5.3.	E vitamini, Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus.....	41
3.5.4.	E vitamini, Kan Glikozu, Glikozillenmiş Hemoglobin, Kan Lipit Değerleri ve Bazı Hematolojik Değerler.....	43
3.5.5.	E vitamini Eksikliği ve Fazlalığı.....	44
3.6.	ÖSTROJEN.....	46
3.6.1.	Östrojenin Etki Mekanizması	46
3.6.2.	Östrojenin Sentezi ve Salınımı.....	47
3.6.3.	Östrojenin Fizyolojik Etkileri.....	50
3.6.4.	Östrojen Eksikliği ve Menopoz.....	53
3.6.5.	Östrojen, Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus.....	55
3.6.6.	Östrojen İle E vitamini Arasındaki İlişki.....	56
4.	GEREÇ VE YÖNTEM	58
4.1.	YÖNTEM	59
4.2.	Kan Örneklerinin Alınması.....	60
4.3.	METODLAR.....	61

4.3.1. Plazma Lipit Düzeyinin Belirlenmesi.....	61
4.3.2. Plazma Glikozu ve Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA _{1c}) Seviyeleri.....	61
4.3.3. Hematolojik Analizler.....	61
4.3.4. Plazma ve Eritrosit Malondialdehit (MDA) Tayini.....	61
4.3.5. İstatistiksel Analizler.....	62
5. BULGULAR	63
5.1. Glikoz Seviyesi.....	63
5.2. Total kolesterol (TK) Seviyesi.....	64
5.3. HDL Kolesterol Seviyesi.....	65
5.4. LDL Kolesterol Seviyesi.....	66
5.5. VLDL Kolesterol Seviyesi.....	67
5.6. Trigliserit Seviyesi.....	68
5.7. HbA _{1c} Miktarı.....	69
5.8. Plazma Malondialdehit (MDA) Seviyesi.....	70
5.9. Eritrosit Malondialdehit (MDA) Seviyesi.....	71
5.10. Lökosit (WBC) Sayısı.....	72
5.11. Eritrosit (RBC) Sayısı.....	73
5.12. Hemoglobin (Hb) Miktarı.....	73
5.13. Hematokrit (Hct) Değeri.....	74
5.14. Çalışma Gruplarına Ait Veriler.....	75
6. TARTIŞMA	76
7. KAYNAKLAR.....	98
8. ÖZGEÇMİŞ	107

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Lipoprotein Tipleri ve Kompozisyonları.....	29
Tablo 2: Ratlara Verilen Yemin Bileşimi.....	58
Tablo 3: Çalışma Gruplarına Ait Veriler.....	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi, Diabet ve E vitamini.....	22
Şekil 2: Lipoproteinlerin Oluşum ve Taşınması.....	31
Şekil 3: α -Tokoferolün Kimyasal Yapısı.....	38
Şekil 4: Östrojenlerin Biyosentezi ve Metabolizması.....	49
Şekil 5: Glikoz Seviyesi.....	63
Şekil 6: Total Kolesterol Seviyesi.....	64
Şekil 7: HDL Kolesterol Seviyesi.....	65
Şekil 8: LDL Kolesterol Seviyesi.....	66
Şekil 9: VLDL Kolesterol Seviyesi.....	67
Şekil 10: Trigliserit Seviyesi.....	68
Şekil 11: HbA _{1c} Miktarı.....	69
Şekil 12: Plazma MDA Seviyesi.....	70
Şekil 13: Eritrosit MDA Seviyesi.....	71
Şekil 14: Lökosit (WBC) Sayısı.....	72
Şekil 15: Eritrosit (RBC) Sayısı.....	73
Şekil 16: Hemoglobin (Hb) Miktarı.....	73
Şekil 17: Hematokrit (Hct) Değeri.....	74

KISALTMALAR

HDL	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein -Kolesterol
IDL	:Orta Yoğunluklu Lipoprotein -Kolesterol
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein -Kolesterol
VLDL	:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein -Kolesterol
LPO	:Lipit Peroksidasyonu
MDA	:Malondialdehit
PUFA	:Çoklu Doymamış Yağ Asiti
DM	:Diabetes Mellitus
IDDM	:İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
NIDDM	:İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
TBA	:Tiyobarbitürik Asit
TBARS	:Tiyobarbitürik Asit Reaktiv Substans
STZ	:Streptozotosin
Hb	:Hemoglobin
HbA_{1c}	:Glikozillenmiş Hemoglobin
TK	:Total Kolesterol
E₂	:17-β Estradiol
ERT	:Östrojen Replasman Tedavi
HRT	:Hormon Replasman Tedavi
GNRH	:Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
LH	:Lüteinleştirici Hormon
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon

Hct	:Hematokrit
WBC	:Akyuvar (Lökosit)
RBC	:Alyuvar (Eritrosit)
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PKC	:Protein Kinaz C
PG	:Prostaglandin
PGI₂	:Prostasiklin
TXA₂	:Tromboksan A ₂
PDGF	:Trombosit Büyüme Faktörü
IL-1	:İnterlökin-1
LCAT	:Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
ACAT	:Açıl KoA Kolesterol Açıl Transferaz
HMG KoA	:Hidroksi Metil Glutaril KoA
LPL	:Lipoprotein Lipaz

1. ÖZET

Bu çalışmada, ovariektomili ve diabetli ratlarda östrojen ve E vitaminin plazma glikoz, lipit profili, lipit peroksidasyonu ve bazı hematolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu amaçla, 70 Wistar Albino türü dişi ratlardan 7 grup oluşturuldu. Bu gruplar; 1. kontrol, 2. ovariektomi + diabet, 3. ovariektomi + diabet + östrojen, 4. ovariektomi + diabet + östrojen + E vitamini, 5. ovariektomi, 6. ovariektomi + östrojen ve 7. ovariektomi + östrojen + E vitamini olarak ayrıldı.

3. ve 6. gruplara 40mg/kg/gün 17- β Estradiol, 4. ve 7. gruplara 40mg/kg/gün 17- β Estradiol ile beraber 100mg/kg/gün E vitamini 28 gün boyunca uygulandı.

Elde edilen sonuçlara göre, kan glikoz seviyesi 2. grupta artmış ($p<0.05$), 3. ve 4. gruplarda östrojen ve E vitaminin etkisiyle azalmıştır ($p<0.05$).

Total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit seviyeleri 2. grupta diabetin etkisiyle artmasına rağmen ($p<0.05$), HDL seviyesi azalmıştır ($p<0.05$). 3 ve 4. gruplarda östrojen ve E vitaminin etkisiyle HDL seviyesi artmış ($p<0.05$), total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit seviyeleri ise azalmıştır ($p<0.05$). 5. grupta HDL seviyesi azalmış ($p<0.05$), diğer lipit değerleri ise artmıştır ($p<0.05$). 6 ve 7. gruplarda östrojen ve E vitaminin etkisiyle HDL seviyesi artmış ($p<0.05$), diğer lipit parametreleri ise azalmıştır ($p<0.05$).

Plazma ve eritrosit MDA seviyeleri, 2. grupta diabetin etkisiyle artmış ($p<0.05$), 4. grupta ise, östrojen ve E vitaminin etkisiyle azalmıştır ($p<0.05$). Ayrıca 5. grupta MDA seviyelerinde artış olmasına rağmen, östrojen ve E vitamini uygulanan 7. grupta bir azalma olmuştur ($p<0.05$). Östrojen uygulanan 3. ve 6.

gruplarda plazma ve eritrosit MDA seviyelerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

HbA_{1c} miktarı 2. grupta diabetin etkisiyle artmış olduğu ($p<0.05$), 3 ve 4. gruplarda ise östrojen ve E vitaminin etkisiyle azaldığı ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Hematokrit değeri, 2 ve 5. gruplarda artarken, 3, 4, 6 ve 7. gruplarda ise azalmıştır ($p<0.05$).

Lökosit sayısı, ovariectomili 5, 6 ve 7. gruplara kıyasla, ovariectomi ve diabetli 2, 3 ve 4. gruplarda artmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak, veriler değerlendirildiğinde; ovariectomize ve ovariectomize + diabetik ratlarda, bozulan lipit ve karbonhidrat tablosuna bağlı gelişen ateroskleroz riski, östrojen ve östrojen + E vitamini uygulanması ile azalabileceği ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabet, Ovariectomi, lipit profili, HbA_{1c}, östrojen, E vitamini ve Lipit Peroksidasyon.

2. ABSTRACT

This study was to investigate the effects of oestrogen and vitamin E on the haematological parameters, plasma lipid and lipid peroxidation levels in rats with ovariectomized and diabetes mellitus. For this purpose, 70 Wistar Albino female rats were allocated to 7 groups, i.e. group 1 (Control), group 2 (Ovariectomy and Diabetes), group 3 (Ovariectomy + Diabetes + Oestrogen), group 4 (Ovariectomy + Diabetes + Oestrogen + Vitamin E), group 5 (Ovariectomy), group 6 (Ovariectomy + Oestrogen), group 7 (Ovariectomy + Oestrogen + Vitamin E).

3. and 6 were administered 40 µg / kg/ day oestrogen (17β estradiol) alone, 4. and 7 40 µg / kg/ day oestrogen 100 mg/kg/day and vitamin E 28 days.

Blood glucose levels was a significant increased ($p < 0.05$) in the 2. group, However it was a significant reduction ($p < 0.05$) after oestrogen alone in 3. group or in combination with vitamin E administration in 4. group

Total cholesterol, LDL, and VLDL cholesterol and triglyceride levels were significantly increased ($p < 0.05$) but HDL level was decreased due to the effect diabetes of in group 2. In groups 3 and 4, while HDL level was significantly increased ($p < 0.05$) the levels of total cholesterol, LDL, and VLDL cholesterol and triglyceride levels were significantly reduced ($p < 0.05$) because of the effects of oestrogen and vitamin E. In group 5, HDL level was significantly increased ($p < 0.05$) whereas total cholesterol, LDL, and VLDL cholesterol and triglyceride levels were significantly reduced ($p < 0.05$). It was found that in groups 6 and 7 HDL level was significantly increased, in contrast, all other lipid levels were significantly increased ($p < 0.05$) by the actions of oestrogen and vitamin E.

It was found plasma and erythrocyte MDA levels to increase significant ($p<0.05$) in group 2 due to diabetes whereas to decreased significant ($p<0.05$) in group 4 by the effect of vitamin E and oestrogen administrations. Additionally, although MDA level in group 5 was increased its level was reduced meaningfully ($p<0.05$) in group 7 oestrogen and vitamin E. In groups 3 and 6 received oestrogen, there was no statistically significantly change in plasma and erythrocyte MDA levels.

HbA_{1c} levels was a significant increased ($p<0.05$) in group 2 due to diabetes however its was a significantly decreased ($p<0.05$) in groups 2, 3 and 4 by the actions of oestrogen and vitamin E administrations.

It was found statistically insignificant difference in erythrocyte count and hemoglobin amount in all groups. While hematocrit value was increased 2 and 5 that was decreased ($p<0.05$) in groups 3, 4, 6 and 7.

Leucocyte numbers were increased ($p<0.05$) in ovariectomized and diabetic groups 2, 3 and 4 as compared to just ovariectomized groups 5, 6 and 7.

In conclusion the result of the current study showed that the risk atherosclerosis resulting from deteriorated lipid and lipid peroxidation profiles in ovariectomized and diabetic rats can be reduced by the administration oestrogen and vitamin E.

Key words: Diabetes, Ovariectomy, lipid profiles, HbA_{1c}, Oestrogen, Vitamin E, and Lipid peroxidation.

3. GİRİŞ

Diabet, kırsal topluluklarda az görülmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. 1995 yılı itibariyle dünya nüfusunun % 4'ü diabetli iken, bu rakamın 2025 yılında % 5,4 seviyesine tırmanacağı tahmin edilmektedir (1,2,3). Hiperglisemi ile başlayan ve başta karbonhidrat metabolizması olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklara yol açan bu hastalık, tedavi edilmediği takdirde hayvan ve insanlarda ölüme yol açar. Diabetes mellitus, köpek ve kedilerde en yaygın endokrin hastalıklarından biridir. Atlarda genelde 7–15 yaşında görülür (4,5). Diabetes mellitusta çoğunlukla ateroskleroz, periferel vasküler, serobrovasküler ve kardiovasküler hastalıkların görülme oranı yüksektir (2,6).

Aterosklerotik hastalıklar dünyada ve Türkiye'de morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır (6). Koroner arterlerin tıkanması sonucu iskemi ve enfarktüslerin meydana gelmesi ile koroner kalp hastalığı (KKH) oluşmaktadır. KKH'na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmış, bunlar arasında birinci sırayı lipitler oluşturmaktadır. Lipitlerin kanda aşırı bulunması koroner kaynaklı hastalıkların oluşumunda önemli etkenlerdendir (6,7). Ayrıca aterosklerotik hastalıkların oluşumunda serum kolesterol düzeyinin yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşüklüğü ve diabetin en önemli risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir (2,6,8).

E vitamini önemli antioksidanlardan biridir. En önemli görevi serbest radikallerin dejeneratif etkilerine karşı hücre zarlarının korunmasını sağlamaktır. Hücre zarında lipit peroksidasyon olaylarının karıştığı birçok reaksiyon ve düşük

dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyonu E vitamini tarafından önlenmektedir (9,10,11,12).

Östrojenler, plazmada alfa lipoproteinlerin (HDL) düzeyini yükseltir; beta lipoproteinlerin (LDL ve VLDL) düzeyini ise düşürürler. Buna bağlı olarak östrojenin, plazma kolesterol düzeyini ve ateroskleroz gelişimini azalttığı belirtilmektedir. Östrojenlerin plazma lipitleri üzerine bu etkileri nedeniyle dişilerde menopozdan önceki dönemde ateroskleroza bağlı damar hastalığı ve enfarktüsün erkeklere göre daha seyrek görülmesi yüksek östrojen düzeyine bağlı olabilir (13). Cıvcivler üzerine yapılan araştırmalar sonucunda östrojenin kolesterol düzeyini azalttığı ve buna bağlı olarak da ateroskleroz oluşumunu engelleyebileceği belirtilmiştir (5).

Diabetik kişilerde ve ratlarda östrojenin ve E vitamininin aterosklerozle ilgili oksidatif belirteçlerin gelişimi ve oluşumu üzerindeki etkileri araştırılmıştır (14,15,16). Fakat hem ovariektomize hem de diabetik ratlardaki etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. Bundan dolayı, bu araştırmada; hem ovariektomize edilen; hem de diabet oluşturulan ratlara östrojen ve E vitamini uygulanmasının lipit peroksidasyon seviyesi ile bazı hematolojik ve lipit değerleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmada, total kolesterol (TK), LDL, HDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliseritler ile plazma ve eritrosit lipit peroksidasyon düzeyleri ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}) seviyelerinin belirlenmesi, postmenopozal hastalarda, ateroskleroz gelişiminin aydınlatılmasına büyük katkıda bulunacaktır.

3.1. DİABETES MELLİTUS (DM)

İnsülin salgısının normal, yetersiz veya hiç salınmadığı durumlarda vücudun şekeri iyi kullanamaması sonucu, kan glikoz düzeyinin yükselmesiyle ortaya çıkan ve ömür boyu süren önemli bir hastalıktır. Bu hastalık, başta karbonhidrat metabolizması olmak üzere protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara ve ateroskleroza bağlı koroner kalp hastalığına yol açar (2,17,18).

Diabette, aterosklerotik lezyonların oluşumu ve yayılması hızlanmakta olup özellikle menopoz dönemdeki diabetik dişilerde, aterosklerozisin daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Bu da diabetes mellitusun aterosklerotik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturan en önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Aterosklerozisten dolayı oluşan kardiovasküler komplikasyonlar hastaların yaşam süresini kısaltmaktadır (2,6,17,18,19).

Yakın zamanlarda, diabet semptomlarının oluşmasında; plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularda serbest radikallerin neden olduğu, lipit peroksidasyonunun artışıyla da ilgili olduğu bildirilmiştir. (20).

Diabette LDL'lerin ve endotel hücrelerin glikozilasyonu sitotoksik reaksiyonların uyarılmasına ve serbest radikallerin artışına neden olur. Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korumada, hücre içi ve hücre dışında bulunan enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri önemli rol alır. Bunların tamamı, diabette oluşan serbest radikallerin oluşturduğu tahribatın azaltılmasında rol oynamaktadır (20,21). Yakın zamanlarda hem tip 1 hem de tip 2 diabetik hastalar ve ratlarda antioksidan savunmanın önemli ölçüde zayıfladığı belirtilmiştir (22,23,24,25). Diabette, glikoz otooksidasyonu sonucu artmış serbest radikallerle

birlikte proteinlerin (hemoglobin, kollajen, membran proteinleri, plazma proteinleri ve lens kristali) non-enzimatik glikozilasyonu artmıştır. Buna en tipik örnek, glikozillenmiş hemoglobindir (HbA_{1c}). Oksidasyona uğrayan glikozillenmiş proteinler ise moleküler düzeyde hasara neden olmaktadır (2,20,26). İnsülin eksikliği, lipoliz ve yağ asitlerinin oksidasyonunu artırdığı için, diabetik hastalarda yağ asiti metabolizmasında da bozukluklar şekillenmektedir (2,19,5). Kedilerde ve köpeklerde diabetes mellitus vakaları daha sık görülür. Özellikle dişi köpek ve kedilerde erkek köpek ve kedilere nazaran daha fazla görülür. (4,5).

3.1.1. Etyopatogenez

Deneysel diabet oluşturmak için, Streptozotosin ve Alloksan gibi ilaçlar kullanılabilceği gibi travma sonucunda da pankreasın beta hücrelerinin zarar göreceği ve diabet oluşabileceği bildirilmiştir. Ayrıca pankreasın cerrahi olarak çıkarılmasıyla da deneysel diabet oluşturulabilir (2,4,19,27).

3.1.2. Sınıflandırma

Diabetes mellitus genel olarak Tip 1 Diabet (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus: IDDM) ve Tip 2 Diabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus: NIDDM) olmak üzere iki gruba ayrılır (2,4,5,18,19,27,28).

3.1.2.1. Tip 1 Diabet (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus, IDDM)

Pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerindeki gelişen harabiyete bağlı olarak insülin salgılanma bozukluğu ve endojen insülin kaybıyla sonuçlanan bir diabet türüdür (2,19,27).

IDDM'nin gelişiminde genetik yatkınlık önemlidir. Fakat bunun yanında en önemlisi viral, şimik, veya psişik stres ve uyarılarla meydana gelen otoimmün

destrüksiyondur. Bu olay organizmanın savunma sisteminin kendi beta hücrelerine karşı başlattığı immun saldırıdır. IDDM’de pankreasın insülin rezervi çok az ve kanda insülin düzeyi çok düşük olarak bulunmaktadır. IDDM’de diabetik komplikasyonlar (vasküler ve nörolojik) daha sık görülmektedir (2,5,17).

IDDM’de insülin yokluğu veya düşük insülin düzeyi nedeni ile periferik hücrelerde glikozun enerji olarak kullanımı bozulmuştur. İnsülin sayesinde hücre dışındaki glikoz, hücre içinde glikoz-6-fosfat halini alır. İnsülin hem bu fosforilasyonu temin eder, hem de hücre zarının glikoza geçirgenliğini artırır (2,5,28).

Hasta olmayan bireylerde, besin alınımını takiben insülin/glukagon oranı yükselir ve insülin hakimiyeti gerçekleşir. Bu durumda, karaciğer hücresine giren glikoz iki yol izler: 1. İnsülinin etkisiyle gelişen defosforilasyon yolu ile aktivasyon kazanan glikojen sentetaz enzimi, glikozu glikojene dönüştürerek karaciğerde depo edilmesini sağlar. 2. İnsülin etkisi ile glikoliz enzimlerinin defosforilasyonu sağlanır ve daha sonra glikoz glikoliz yolu ile pirüvik aside kadar parçalanıp trikarboksilik asit döngüsüne (TCA döngüsü) girerek enerji (ATP) yapımını gerçekleştirir. Ayrıca yağ ve protein yapımı için gerekli materyali sağlar.

Yağ dokusu içerisine giren serbest yağ asitleri şu iki yolu izler: 1. insülinin etkisiyle gelişen defosforilasyon yolu ile aktive edilen lipogenez enzimleri tarafından yağ asitleri trigliserit halinde depo edilirler. 2. yağ asitleri Asetil KoA’ya dönüşerek TCA’ya girer ve ATP yapımına katılırlar. İnsülin hakimiyetinde, yağ dokusundaki lipoprotein lipaz defosforilasyon durumunda inaktif olduğundan lipoliz engellenir ve lipogenez uyarılır. Kas hücresine giren aminoasit ve glikoz şu yolları izler: 1- Protein sentezinde kullanılır. 2- Kas hücresine giren glikoz, kas

glikojeni yapımında kullanılır ancak kasta glikoneogenez enzimleri ve glikoz-6-fosfataz enzimi bulunmadığı için kan şekeri bu yolla yükselmez. Karaciğer hücrelerinde glikoz-6-fosfataz enzimi bulunduğu için kan şekeri bu yolla yükseltebilir (2,5,17).

İnsülin eksikliğinde glikoz kullanımı ve glikoneogenez (karaciğer ve kasta glikojen depolanması) yavaşlamış ve durmuştur. Süratlenmiş olan glikoneogenez ve glikoneogenez ile bağırsaktan emilmeye devam eden glikoz, ağır bir hiperglisemi ve buna bağlı belirtilerin (poliüri, polidipsi, polifajiyeye rağmen aşırı kilo kaybı, halsizlik v.s.) gelişmesine neden olmaktadır. Glikozun reabsorbsiyon eşikini aşması ile glikozüri görülmektedir. Glikoz güçlü bir osmotik çözünen olduğundan idrarla atılırken kendisi ile beraber yüksek miktarda su, sodyum ve potasyumu da sürüklemektedir. Bu durumda poliüri ve dehidratasyon gelişmektedir. Su kaybı aynı zamanda su içme ihtiyacını uyarmaktadır (2,5,17).

İnsülin yetersizliğinde lipolizdeki kontrol bozukluğuna bağlı olarak kanda keton cisimcikleri (aseton, asetoasetat, beta-hidroksi bütirat) birikir. Yağ dokusundan artan miktarda yağ asitleri kana katılır. Bunlar karaciğerde metabolize olmakta ve enerji üretimi için kullanılmaktadır. Ancak, bu kullanıma bağlı olarak ketoasit yapımı artmaktadır. Ketoasitler kas için de enerji kaynağıdır. Bununla beraber, kas dokusunun ketoasitleri kullanma kapasitesi sınırlıdır. Bu kapasite aşıldığında ketozis gelişir ve ketoasitler idrarla atılmaya başlanır (ketonüri) ve beraberinde sodyum ve potasyumu da sürükler. Kas dokusu proteinlerinin parçalanması ile açığa çıkan aminoasitler karaciğere gelir, bu organda glikoneogenez için kullanılır. Proteoliz ve lipolizin süratlenmesi, zayıflama ve halsizliğin belli başlı nedenidir. Dolaşımda çok miktarda glikoz ve yağ asitleri

bulunması, hiperosmolariteye sebep olur. Diabetin ileri evresinde metabolik asidoz belirir. Bu nedenle oluşan asidik materyal, merkezi sinir sisteminin fonksiyonunu bozarak diabetik komanın oluşmasına ve bazı hastaların kaybedilmesine neden olur (2,17).

3.1.2.2. Tip 2 Diabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes

Mellitus, NIDDM)

Pankreasın beta hücrelerindeki insülin oluşumunun, salınımının, depolanmasının ve beta hücre sayısının normal olduğu ve kan insülin seviyesinin, normal, az veya yüksek seyrettiği bir diabet türüdür (2,5,17,19). NIDDM'deki asıl bozukluk, insülinin etkilediği hedef hücrelerdeki reseptör sayısının veya hücre içindeki insülin etkisinin postreseptör düzeyinde azalması sonucunda insüline karşı direnç gelişmesidir. Bunun sonucunda glikoz hücrelere giremez ve hücrelerde kullanılmadığından bu tip hastalık gelişir. Kalıtsal olarak geçen ve sıklıkla orta yaşlarda görülmesine rağmen, nedeni kesinlikle bilinmemektedir. Şişmanlık, yaşlılıkta pankreas damarlarında skleroz, ikiden fazla gebelikler, büyüme hormonu, kortizon, glukagon, epinefrin, tiroid gibi hormonların fazla salınımı ve sağaltım amacıyla kullanımı, Cushing sendromu, Akromegali, ateşli hastalıklar, beyin tümörleri, ruhsal şoklar ve insülin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar NIDDM'ye neden olurlar. İnsülin etkisinin yetersizliği hiperglisemi ve diğer metabolik bozuklukların gelişmesine neden olduğu halde, kan ve idrarda keton cisimcikleri yoğunluğu düşüktür. Ketonüri ve metabolik asidoz bu tür diabette gelişmez ve lipolizle meydana gelen bozukluklar oluşmaz. Nadiren ileri hiperglisemi ve hiperosmolarite, ağır hastalık ve enfeksiyonlar, asidoketoz ve diabetik koma oluşturabilir. Tip 1 diabete göre pankreasın insülin rezervi nisbeten

iyidir ve bir süre devam edebilir, ancak zamanla azalır. Bu tip diabette, ketozisin düşürülmesi için insülin tedavisine ihtiyaç yoktur. Seviyesi düşmeyen hiperglisemi kontrol altına almak için insülin gerekebilir ancak dışarıdan verilen ekzojen insüline karşı direnç vardır (2,5,17).

3.1.3. Diabetes Mellitusta Metabolik Değişiklikler

Hiperglisemi, diabetik mikroangiopatinin ortaya çıkmasında en büyük sebeptir. Hiperglisemik ortamda normal olmayan metabolik olaylar başlar. Normal olmayan bu metabolik olaylarla glikoz büyük damarları en az üç yolla etkileyebilir. 1-Protein kinaz C'nin aktivasyonu. 2-Sorbitol yolu. 3-Proteinlerin glikozilasyonudur (2,17,19,29).

3.1.3.1. Protein Kinaz C' nin Aktivasyonu

Protein kinaz C (PKC) dokuların çok önemli bazı fonksiyonlarından (hücre doku membranına veya stoplazmasına bağlanan büyüme faktörleri, hormonlar ve PG'lerin hücre içi iletileri) sorumlu bir enzimdir. Vasküler dokunun permeabilite, kontraktilite ve koagülasyonunu sağlar. Diabetik hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak damar düz kas hücreleri ve endotelde PKC sistemi aktivitesi artar. Bu artış sonucunda endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonu değişir. Böylelikle albümin ve diğer makromoleküllere geçirgenliği artar. Dokularda kontraktilite bozukluğu, koagülasyona eğilim, büyüme faktörlerine aşırı hassasiyetle dokuda şişme ve hücrel vakuolizasyon görülür. (2,17,30,31).

3.1.3.2. Sorbitol Yolu

Sorbitol, altı karbon atomlu bir polioldür. L-sorbitol, D-glusitol veya L-gulitol olarak da adlandırılır. Sorbitol yolu ya da poliold yolu adlandırılan metabolik olayda, glikozdan sorbitol ve sorbitolden fruktoz oluşmaktadır. Tek yönlü olan bu

reaksiyonlardan birincisi (glikozdan sorbitol oluşumu) aldoz redüktaz ile ikincisi de (sorbitolden fruktoz oluşumu) sorbitol dehidrogenaz enzimleri ile katalize edilmektedir. Sorbitol yolunun fizyolojik önemi vardır. Sperm hareketliliği için gerekli enerji, bu yol ile sentezlenen fruktozun glikolizi ile sağlanır. Sorbitol yolunun bu doku dışında lens, beyin, sinirler, eritrosit, böbrek, karaciğer, pankreas adacıkları, aorta ve kapiller damarlarda da etkin olduğu bilinmektedir. Bu dokular hücreye glikoz girişi yönünden ortak özelliğe sahiptir. Glikoz bu dokuların hücrelerine insülininden bağımsız girebilmekte, hücre içi glikoz konsantrasyonu, kan konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (2,19).

Kan glikoz konsantrasyonu fizyolojik düzeyde kaldığı sürece, aldoz redüktaz etkin olmamaktadır. Hiperglisemik ortamda, hücre içi glikoz konsantrasyonu arttığında, aldoz redüktaz etkinleşerek sorbitol metabolizması uyarılır, bu olay, hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikimine neden olur. Sonuçta sorbitolün güçlü su çekici etkisiyle hücre içi ozmolarite artarak hücre içine su girer ve hücrelerde hidropik dejenerasyona yol açarak hücreyi bozar. Aldoz redüktaz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullandığından, sorbitol yolunun aktif hale gelmesiyle hücrenin NADPH tüketimi artar. Hücrenin oksitleyici etkenlere karşı korunmasında görevi olan, indirgenmiş glutatyonun oluşumunu sağlayan glutatyon redüktaz da NADPH kullandığından, hiperglisemide mevcut NADPH için aldoz redüktazla rekabet ederler. Dolayısıyla, hiperglisemide artan sorbitol yolunun artan NADPH tüketimi, hücrenin oksitleyici ajanlara karşı korunma gücünü azaltır. Sorbitol yolunun etkilediği dokular diabetes mellitusun uzun sürede gelişen retinopati, katarakt, nöropati, nefropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonların görüldüğü dokulardır (2,17,19,29).

3.1.3.3. Protein Glikozilasyonu

Diabetin yol açtığı dokuların non-enzimatik glikozillenmesi hücrel fonksiyonları bozan en önemli olaylardan biridir. Glikozillenmenin şiddeti, hipergliseminin şiddeti ve süresi ile doğru orantılıdır. Hipergliseminin şiddeti ve süresi artarsa glikozillenmenin şiddeti de artmaktadır. Kanda aşırı yükselmiş glikoz kan hücreleri ve dokularla enzimatik olmayan yollarla bileşimler meydana getirir. Proteinlerin amino grupları ile glikozun aldehit kısmı non-enzimatik bir reaksiyonla spontan olarak birleşebilir. Başlangıçta stabil olmayan bu schiff baz, kendiliğinden stabil son ürüne dönüşür. (2,19, 26).

Erişkin insan hemoglobini olan HbA'dan non-enzimatik glikozillenme ile oluşan HbA₁ ve onun komponentleri olan HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} dir. HbA₁ komponentleri, HbA'nın beta zincirlerinin N terminalindeki valin aminoasitlerinin glikozillenmesi ile oluşmuştur. Hemoglobinde izlenen bu glikozilasyon olayı vücuttaki diğer proteinlerde de olur. Glikozilasyon proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açması bakımından önemlidir. Şöyle ki; HbA_{1c}'nin oksijene olan affinitesi, HbA'dan daha fazladır. Böylece HbA_{1c}'nin artması doku hipoksisine yol açar. LDL'lerin glikozilasyonu, bu lipoproteinlerin yapısını değiştireceğinden LDL reseptörlerine bağlanamazlar ve kanda LDL düzeyi yükselir. Diabetiklerdeki ateroskleroz riskine karşılık yüksek HDL seviyesi koruyucu rol oynar. Ancak HDL'lerin glikozillenmesiyle HDL'lerin trigliseritten zengin duruma gelmesine yol açar. Sonuç olarak makrofajlar ve köpük hücrelerindeki kolesterolün geri taşınması aksamış olur. Glikozile proteinler serbest radikaller oluşturur. Bu da hücrel fonksiyonlarda daha fazla bozulmaya ve daha fazla hücrel nekroza sebep olur (2,19,26,33). DNA üzerinde ileri glikozillenme ürünleri birikmektedir. Bu

birikim, genetik materyallerde yaşlanmaya, kromozom hatalarına, DNA iplikçiklerinde kopmalara, DNA'nın tamir, replikasyon ve transkripsiyonundaki azalmaya bağlı olarak hücre yıkımına yol açar. Enzimlerden kısa ömürlü olanlar, yüksek oranda glikozillenmezler. Ancak fonksiyonel enzim moleküllerinin büyük bölümü tersiyer yapıda olduğundan, glikoz molekülleri ile "Schiff baz" oluştururlar. Böylece enzim molekülünün etkinliğinde belirli bir azalma gözlenecektir. Endositoz ve bazı protein moleküllerinin reseptörler tarafından tanınması gibi olayların glikozillenmeden etkilendikleri saptanmıştır. Örneğin, kapiller endotel hücrelerinin glikozillenmiş albümin moleküllerini endositoz ile aldıkları halde glikozillenmemiş olanları almadıkları gözlenmiştir (2,26).

Proteinlerin stabil glikozillenmeleri, geriye dönüşümsüz glikozillenme son ürünlerini (advanced glycosylation end products :AGE) oluşturur. AGE, kollajenin ve özellikle damar duvarında bulunan proteinlerin çapraz bağlanmasını indükleyerek LDL partiküllerinin birikimine ve okside olmasına yol açabilirler. AGE'ler endotelde, damarda, bazal membranda ve glomerul yumağında, yabancı doku tıkaçları oluşturmasına ve bu yabancı dokuya karşı makrofaj saldırısına yol açarlar (26). Endotelin bazal membran proteinleri enzimatik olmayan mekanizma ile glikozillenebilir. Glikozillenme, özellikle damarlardaki protein tabakalarının yapısını değiştirerek vaza vazorumların kalınlaşmasına, sertleşmesine ve nekrotik değişimlerine ve sonuç olarak da ateroskleroza sebebiyet verir (2,17,20,26,34).

3.1.4. HbA_{1c}

Kan şekeri düzeyi açlık ve/veya tokluk olarak günde 4 kez ölçülerek izlenmektedir. Ancak bu yöntem kontrol altındaki bir hastada ömür boyu izleme problemleri çıkarmaktadır. Bu nedenle, kan şekeri hakkında dolaylı fikir

verebilecek bir indeks arayışına gidilmiş ve bunlardan glikozillenmiş albümin ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}) bulunmuştur. Glikozillenmiş albümin (fruktozamin), kandaki albüminin glikozillenmesidir. Serum albüminin yarılanma ömrü hemoglobinden daha kısa olduğundan (15-20 gün) glisemi kontrolünde glikozillenmiş albümin daha kısa süreli gözlem imkanı verir. Dolayısıyla son 1-2 haftalık glisemik kontrolü yansıtır. Hemolitik anemi gibi durumlarda glikozile hemoglobin ölçümü yapılamayacağından glikozillenmiş albümin önerilmektedir. Normalde non-enzimatik olarak hemoglobin A'nın küçük bir kısmı karbonhidratlara bağlanarak glikozile olur. Buna glikozillenmiş hemoglobin adı verilmektedir. Glikozillenmiş hemoglobin'in HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c} gibi 3 formu vardır. Bu formlardan en fazla bulunanı HbA_{1c}'dir (%60-80 oranında). HbA_{1c}, glikozun hemoglobinin bir veya iki beta zincirindeki N-terminal valin aminoasitine non-enzimatik olarak bağlanması ile oluşur. Ayrıca beta zincirindeki lizin, alfa zincirindeki valin aminoasiti de glikozillenebilir. Glycated hemoglobin, glycosylated hemoglobin adlarında verilen glikohemoglobin, glikozla hemoglobinin non-enzimatik olarak birleşimi yavaş olarak gelişir ve hemoglobinin amin parçası ile glikozun karbonil parçasının birleşmesinden schiff bazı oluşur. Düzensiz yapıdaki bu schiff baz (Aldimin) ya çözülür ya da düzenli yapıdaki ketoamin oluşturmak üzere Amodori reaksiyonuna maruz kalır. Düzenli yapıdaki bu ketoamin glikohemoglobin adını alır (2,20,35).

HbA_{1c}, kan şekerinin yükselmesi ve yüksek düzeyde kalma süresi ile doğrudan bir bağlantı gösterir. HbA_{1c}'deki %1'lik bir değişim yaklaşık 35mg/dl kan şekeri düzeyini ve son 2-3 aylık kan şekeri kontrolünü yansıtır (2,36).

Diabetlilerde, hemoglobinde oluşan glikozilasyon, hemoglobinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. HbA_{1c}'nin oksijene olan affinitesi, HbA'dan daha fazladır. Şöyleki; Hemoglobin molekülünde 2-3 difosfogliseratı bağlayan orta çukurun artı yük yoğunluğu, glikozillenmeden dolayı azalmıştır. Bunun sonucu olarak hemoglobinin 2-3 difosfogliseratı bağlama yeteneği azalır ve oksijene ilgisi artar. Oksijene ilgisi yüksek olan HbA_{1c}'nin diabetiklerde seviyesinin yüksek olması doku hipoksisine yol açar. Yine diabetlilerde, HbA_{1c} değerinin yükselmesine bağlı olarak, eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit esnekliğinin ve ömrünün azaldığını, lökosit yapışmasının azaldığını ve sedimentasyon hızının arttığını, ayrıca HbA_{1c} seviyesinin yüksekliğine bağlı olarak retinopati ve kapiller bazal membran kalınlaşması oluştüğünü bildirmişlerdir (2).

3.1.5. Diabetes Mellitus, Kan Glikozu, Glikozillenmiş Hemoglobin ve Kan Lipit Değerleri

Normalde insülin karaciğerde hem trigliserit sentezini baskılar hem de VLDL metabolizmasını hızlandırır. VLDL ve şilomikronun taşıdığı trigliseritler, kas hücresinin kapiller damarlarında bulunan lipoprotein lipaz enzimi tarafından katabolize olur. Tip 2 diabette gelişen insülin direncine bağlı olarak, lipoprotein lipaz aktivitesi düştüğünden trigliserit metabolizması yavaşlamıştır. Kanda şilomikron seviyesi düşmüş olmasına rağmen VLDL ve trigliserit seviyesi artmıştır. Ayrıca VLDL'nin, LDL'ye dönüşümü azalmıştır. Bu yüzden tip 2 diabetiklerin büyük kısmında VLDL seviyesi yüksek bulunabilir. Ancak HDL'nin glikozillenmesiyle katabolizması artar. Bu nedenle tip 2 diabetiklerde HDL seviyesi normalin altındadır. LDL'nin glikozillenmesi durumunda ise yapısı değiştireceğinden kendi LDL reseptörüne bağlanamaz ve kanda LDL düzeyi yükselir. Tip 1 diabette

LDL seviyesinin yüksek olduğunu, HDL seviyesinin ise yüksek veya normal olabileceğini bildirmişlerdir (2,19,37,38,39).

Diabetik hastalarda malondialdehit (MDA) seviyesi, kan glikozu, HbA_{1c} kontrol grubuyla kıyaslandığında artmış olduğu ve MDA seviyesi ile HbA_{1c} ve kan glikozu arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (2,23,29,40). Diabetik hastalarda kanda artmış olan lipit peroksidasyon ürünleri ve serbest radikal indikatörleri ile kan glikozu ve HbA_{1c} arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (2,23,41).

İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkisi, spesifik insülin reseptör proteinlerine bağlanan glikozun membrandan transportunu artırmak şeklindedir. Kan glikozu, insülin başta olmak üzere epinefrin, büyüme hormonu, kortizol ve glukagon gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir (2,19). Diabette, glikozun hücre içine transportu için insüline gerek duymayan lens, retina, aorta, sinir dokusu, eritrositler ve böbrekler gibi bazı organ ve dokularda, hücre içi glikoz konsantrasyonu kan glikoz seviyesine ulaşır. Artan glikoz konsantrasyonu aldoz redüksiyonu ile sorbitole dönüşür. Hücrede biriken sorbitol ise osmotik hasara neden olur. Bu da vasküler bazal membranlardaki kalınlaşmalara sebebiyet vererek patolojik değişikliklere neden olur (2,5,18,19).

3.1.6. Diabetes Mellitus ve Bazı Hematolojik Değerler

Diabetlilerde, hiperglisemi, kan basıncı, insülin direnci, HDL düşüklüğü, HbA_{1c} artışı, yüksek modifiye (okside veya glikozillenmiş) LDL, trigliserit artışı, total kolesterol artışı, fibrinojen artışı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliği, fibrinoliz azalması, artan vizkozite, eritrosit esnekliğinin azalması, trombositlerin kümeleşme özelliğinde artma, yaşam süresinde kısalma ve plazma

trombosit faktörü IV ile plazma beta tromboglobülin gibi trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin düzeylerinin yüksekliği, plazmada oksidatif durumun artması gibi aterojenik risk faktörleri mevcuttur (2,42). Diabetiklerde trombosit ve trombositlerin adhezyon ve agregasyon özelliklerindeki artış, diabetik mikroanjyopatiyi ve ateroskleroz oluşumunu başlatır. Ayrıca doku faktörlerinin serbestleşmesine neden olarak da aterosklerotik olayın ilerlemesi ve etyolojisinde önemli rol oynar. Diabetes mellitusta hemostaz bozukluklarının patogeneğinde 3 hipotez ileri sürülmüştür. Bunlardan biri non-enzimatik glikozilasyondur. Bu mekanizmada glikoz, antitrombin III (ATIII)'ün doğal kofaktörü olan heparine bağlandığı kısmı işgal eder. Böylece molekül daha az aktif hale gelir. Heparin varlığında hipergliseminin yaptığı bu tahribat önlenmektedir. Fibrin glikozillenebilir ve fibronoliz işlemine daha az duyarlı hale gelir, yine trombosit membran proteinleri glikozillenerek akışkanlığı azalır Eritrosit membranının glikozillenmesi akışkanlığında azalmaya ve kan vizkositesinde artmaya yol açar. Glikozillenmenin son ürünü olan AGE'nin endotel hücrelerindeki prostasiklin (PGI₂) sentezini azalttığı, buna karşılık PAI-1 sentezini artırdığı gösterilmiştir. Mekanizmalardan ikincisi oksidatif streştir. Diabette serbest radikal üretimi ve buna bağlı oksidatif stres artar. Serbest radikaller koagülasyonu aktifleyebilirler ve oksidatif streste ATIII hızla inaktive olur, eritrosit ve endotel fonksiyonları bozulur. Üçüncü mekanizma glikozaminoglikan olan heparan sülfattır. Bu madde ile ATIII etkileştiğinde endotel membran yüzeyinde tromboz oluşumu önlenir. Diabetiklerde endotel hücreleri bu maddeyi az sentezlediğinden tromboza eğilim artmıştır (2,17).

Diabetiklerde eritrositlerin esnekliği azalır ve sedimentasyon hızı artar. Buna hemoglobin ve eritrositlerdeki glikozillenmenin neden olduğu ileri sürülmektedir.

Ayrıca diabette granülositlerin enerjiye dayalı olan kemotaksis, adherans, fagositoz ve hücre içi öldürme gibi olayları olumsuz etkilenir. (2,20,28).

3.1.7. Diabetik Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta hiperglisemi sonucu oluşan kronik komplikasyonlar arasında en önemli ve en çok morbidite ve mortaliteye neden olanı vasküler komplikasyonlardır (2,6,19,43). Hücre dışı proteinlerde (kristalin, laminin kollajen, elastin ve miyelin kılıf proteinleri) ve bazı dokularda (lens, damar duvarı ve bazal membranlar) olumsuz yapısal değişiklikler, ateroskleroz, mikroanjyopati, nefropati ve katarakt gibi komplikasyonlara neden olurlar. Bu komplikasyonların en önemlilerinden biri, büyük ve orta arterleri tutan ateroskleroz diğeri ise diabetik mikroanjyopatidir (2,19).

3.1.7.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve ortaçaplı arterlerin duvarındaki bazı lezyonlara kolesterol infiltrasyonunun olması ve köpük hücrelerin görülmesi, bunların damarın duvar yapısını bozarak sert bir yapıya dönüştürmesiyle karakterize bir hastalıktır (2,6,17,19,28,44,45). Aterosklerotik hastalıklar dünyada ve Türkiye’de morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır (6,46). Bu son derece yaygın hastalık kişileri miyokard enfarktüsü, beyin trombozu, ekstremitelerin iskemik gangreni ve diğeri ciddi hastalıklara açık hale getirir (44). Bu hastalığa, genellikle hiperlipidemi, hipertansiyon ve en önemlisi hiperglisemi neden olur.

Özellikle diabetik hastalarda hipergliseminin neden olduğu aterosklerozis oluşumunun ilk aşaması damarın endotel hasarıdır. Buna damar endotelinde bulunan bazı proteinlerin glikozillenmesi ile lipitlerin oksidasyonu neden olur. Bu durumda damar endotelinin kayganlığı azalır ve permeabilitesi artar. Hasarlı

endotel hücresi, adhezyon molekül sentezini uyararak monosit, trombosit ve lenfositlerin zedelenmiş bölgeye adhezyonlarını artırır. Endotelin bozulan permeabilitesinden dolayı intimaya geçen glikozillenmiş LDL burada okside LDL'ye dönüşür. Bu dönüşümde, LDL'nin yapısındaki apoprotein B100 (Apo B100)'ün glikozilasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türleri etkili olur (2,26,47).

Modifiye LDL (oksidasyon ve glikozilasyon sonucu başkalaşmış LDL)'ler monositler için kemotaktik olup muhtemelen endotel hücrelerinden monosit koloni stimulan faktör (CSF) denilen bir madde salgılatarak monositlerin intimaya göç etmesine ve makrofajlara dönüşmesine neden olurlar (2,10,6,48). Modifiye LDL'ler, makrofajların aktiflenmesini uyarırlar. Makrofajlar da intima tabakasında LDL modifikasyonunu iyice artırır. Bu reaksiyon LDL'deki Apo B100 proteinini daha da negatif hale getirir. Modifiye LDL, artan negatif yükü nedeniyle, makrofajlardaki süpürücü reseptörler tarafından tanınır ve hücre içine alınarak köpük hücrelerine dönüşür.

Makrofajlar hücre içine normal LDL'leri aldıklarında negatif geri besleme ile bu alım durdurulur. Fakat modifiye LDL için böyle bir mekanizma söz konusu olmadığından, makrofajlar modifiye LDL'ler ile birlikte bol miktarda kolesterol alırlar (10). Bu arada endotelden, trombositlerden ve makrofajlardan PDGF, İL-1 ve fibroblast faktörü gibi bazı büyüme faktörleri salgılanır (2,6). Büyüme faktörlerinin uyarımı ile intimadaki düz kas hücreleri çoğalmaktadır. Çoğalan düz kas hücreleri, sekretuvar özellik kazanarak büyüme faktörleri, kollajen ve kondroitin sülfat gibi bağ dokusu elemanlarını ve proteoglikanları sentez etmeye ve salgılamaya başlamaktadır. Bu bağ dokusu elemanları, lümeneye doğru büyüyen köpük hücreleri üzerinde fibröz bir kılıf oluştururlar. Sürekli devam eden yıkıcı damar olayları sonucu PG'ler, PGI₂'ler ve fibrin büyüme faktörü etkisi ile dejenere olan içi lipit, fibrin ve köpük hücreleri ile dolu, dışı fibrin ve kalsiyum çökmesi ile sertleşmiş aterosklerotik lezyon (ateroskleroz plak) oluşmuş olur. Aterosklerotik plak damar çapını daraltır. Sürekli gelişen plak damarı tıkar veya su toplayarak şişer ve bir yerinden delinerek içindeki lipit materyalini kana döker. Bu delinme sonucunda arter çeperi yırtılarak, kanayarak veya tıkanarak zarar görür. Özellikle yırtılma sonucu oluşan trombüs, koroner arterleri tıkayarak kan akımının azalmasına bağlı olarak iskemi ve akut miyokart enfarktüsüne bağlı ani ölüme neden olmaktadır (2,17).

Çeşitli kaynaklardan elde edilen verilere göre, aterosklerozda rol oynayan diabete özgü en önemli faktörler arasında lipoproteinlerin glikozilasyonu ve plazma kolesterol seviyesinin yüksekliğinin olması, diabetes mellitusun aterosklerotik hastalık ve özellikle KKH oluşumunda önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (2,6,49). Ayrıca menopozlu kadınlarda östrojen eksikliğinden dolayı

ve bozulmuş lipit metabolizmasına bağlı olarak ateroskleroza bağlı kalp hastalıklarının sıklığının arttığını bildirmektedirler (2,13,50).

3.1.7.2. Diabetik Mikroanjiopati

Diabetik mikroanjiopati, küçük arterler, arterioller, kapillerlar ve venleri oluşturan vasküler hücreler ile onların bazal membranlarını içine alan bir hastalıktır. Diabetik mikroanjiopatinin en büyük belirtisi, kapiller bazal membrandaki kalınlaşmadır. Bütün organlarda görülmekle beraber özellikle retina, böbrek ve sinir sistemine yerleşenleri önemli semptomlara neden olmaktadır. Mikroanjiopatiye bağlı komplikasyonların patogenezinde rol oynayan olası nedenler arasında, artan kapiller geçirgenlik, hemoglobin glikozilasyonunun artışı, artan vizkozite, eritrosit esnekliğinin azalmasının olduğu bildirilmiştir (2,19).

3.2. Lipitler

Lipitler, suda çözünmeyen özellikleri nedeniyle plazmada lipoprotein adı verilen suda çözünür makromoleküller halinde taşınırlar. Suda çözünmezler. Ancak eter, kloroform gibi organik çözücülerde çözünürler. Daha çok hücre bütünlüğünü sağlayan membranlarda bulunurlar. Plazmada bulunan başlıca lipitler; trigliseritler, fosfolipitler, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve serbest yağ asitleridir. Plazmada serbest yağ asitleri albümine bağlı taşınırken; kolesterol, trigliserit ve fosfolipitler ise lipoprotein karmaları halinde taşınır. Bu karmalar lipitlerin çözünebilirliğini önemli ölçüde artırır (44,51,52,53,54).

3.2.1. Trigliseritler

Bir gliserol molekülüne esterleşmiş üç yağ asitinin bağlanması ile oluşmuş yağlara trigliseritler (triaçil gliserol) denir. Trigliseritler, vücutta en fazla bulunan kompleks lipitler olup başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular tarafından alınır

ve büyük yağ damlacıkları şeklinde depolanır. Gerektiğinde yağ asitlerine hidrolize edilerek enerji olarak kullanılır (2,51,52,53,54). Endojen olarak yağ ve karaciğer dokusunda oluşan trigliseritler, karaciğerde sentezlenen VLDL tarafından karaciğer dışı dokulara taşınır. Trigliseritler, kapiller endotelin yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle uzaklaştırıldıktan sonra bunlar IDL halini alır. IDL, fosfolipitlerini bırakır. Plazmadaki lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi etkisiyle HDL, kolesterolden oluşmuş kolesterol esterlerini alır. Bir kısım IDL karaciğer tarafından alınır. Geriye kalan IDL, karaciğer sinozoidleri tarafından bir miktar trigliserit ve protein kaybederek LDL haline gelir. Ekzojen olarak (diyetle) alınan trigliseritler, ince bağırsaklarda absorbe edildikten sonra, şilomikronlar şeklinde intestinal lenf kanalcıklarına sonra da torasik kanal yolu ile sistemik dolaşıma girerler. Dolaşımdaki şilomikronlar kapiller endotelin yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle temizlenir. Bu enzim şilomikronlardaki trigliseritlerin serbest yağ asitlerine ve gliserole yıkılmasını sağlar. Trigliseritleri boşaltılmış şilomikronlar, şilomikron kalıntıları olarak adlandırılır. Bu kalıntılar şilomikron kalıtı ve LDL reseptörlerine bağlanarak karaciğer hücrelerine taşınır. Burada endositozla (reseptör aracılığı) hücre içerisine alınarak lizozomlarda yıkılır (44,51,52,53,54). Bu nedenle açlıkta trigliseritlerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikrondur. Şilomikron ve VLDL gibi trigliseritten zengin lipoproteinler, endotelden geçemezler. Bu nedenle kendi başlarına aterojenik değildir. Oysa bunların kalıntıları, aterosklerotik hastalıklarda önemli rol üstlenirler (2,5,55).

İnsülinin antilipolitik etkisi vardır. Yağ ve kas hücrelerine giren glikozun glikolitik yıkımı sonucu alfa gliserofosfat açığa çıkar. Bu madde yağ depo etmek

için gereklidir. Alfa gliserofosfat, yağ asitleriyle birleşerek trigliseritleri oluşturur. Ayrıca insülin, hormona duyarlı lipazı inhibe ederek vücutta depolanmış trigliseritlerin yağ asiti ve gliserole ayrılmasını engeller. Diabetiklerde insülin yetersizliğinden dolayı glikoz dokulara (yağ, kas) giremediğinden alfa gliserofosfat oluşmaz ve yağ depolanması tümüyle durur. Ayrıca hormona duyarlı lipaz etkin hale gelerek trigliseritlerin hidrolizini artırır. Serbest yağ asiti ve gliserol seviyesi artar. Karaciğer, artan yağ asitlerini fosfolipit ve kolesterole dönüştürür. Sonra, fosfolipit, kolesterol ve oluşan trigliseritleri lipoproteinler içinde kana verir. Bu lipit düzeyi bazen plazma lipoproteinlerin üç katı kadar arttığında plazma toplam lipit düzeyini yükseltir. Böylece dolaşımdaki trigliserit seviyesinde yükselmiş olur (2,5).

Diabetik olmayan hastalarda yükselmiş trigliserit seviyesinin, koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu hususunda görüşler tartışmalıdır. Ancak diabetik hastalarda bu durumun, artmış koroner arter hastalık riskiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (2,5). Aynı şekilde Framinghamda yapılan çalışmada dişilerde yüksek trigliserit seviyesinin, koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (2,55).

3.2.2. Kolesterol

Kolesterol, siklopentanoperhidrofenantren çekirdeğinin üçüncü karbon atomuna hidroksil grubu bağlanmasıyla oluşan bir steroiddir. Total kolesterolün 3/4'ü ester şeklinde, 1/4'ü serbest halde bulunur. Serbest kolesterol, hücre membranının yapıtaşı olup aynı zamanda safra asitleri, D vitamini, steroid hormonların (progesteron, kortizol ve aldosteron) da ön maddesidir (10,51,52,53). Kolesterol, ya dışardan hayvansal besinlerle (et, süt, yumurta) alınır ya da başta karaciğer (%50'si) olmak üzere bağırsaklar (%15), geriye kalanı da deriden

sentezlenir. Bitkisel besinler kolesterol içermezler. Kolesterol plazmada (2/3'ü) lipoproteinler ile taşınır. Karaciğer tarafından alınan kolesterolün bir kısmı membran ve VLDL sentezi için kullanılırken, bir kısmı da safrada kolesterol ve safra asitleri halinde bağırsağa atılır (10). Ovaryum, testisler ve adrenal bezler tarafından alınan kolesterol, steroid hormonların sentezinde, diğer dokularda ise hücrelerin çoğalması, tamiri ve membran biyosentezinde kullanılır (52,53). Plazma kolesterol seviyesi, başlıca LDL ve bunun reseptörleri aracılığı ile düzenlenmektedir. Plazmada kolesterol, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi ile esterleşmektedir. Bu enzim apo A-1 taşıyan HDL grupları ile birlikte bulunmaktadır. LDL reseptörleri karaciğer, adrenaller, gonadlar dahil olmak üzere bütün hücrelerin membranının stoplazmik kısmında kltrin proteini ile kaplı ceplerde bulunur (44,51,52,53). Bu reseptörlere bağlanan LDL'ler, reseptörlerle birlikte endositozla cep içine alınmakta, reseptörler ise yıkılmayıp hücre yüzeyine geri dönerler. Kolesterol hücre içine alındıktan sonra açıl koA kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimi tarafından esterleştirilmektedir. ACAT aktivitesi hücre içi kolesterol artınca artar. Kolesterol esterleri lizozomlara girer ve burada bir dizi reaksiyondan sonra parçalanarak kolesterol serbest kalıp hücre olayları için kullanılır (10). Bu arada artan hücre içi kolesterol, hidroksi metil glutaril KoA (HMG KoA) redüktazı inhibe ederek kolesterolün hücre içi sentezini de inhibe eder. Serbest kalmış herhangi bir fazla kolesterolün esterleşmesini uyarır ve yeni LDL reseptörü yapımını inhibe eder (2,44). Esterleşen kolesterol, karaciğerde hormonlar ve safra asitleri gibi diğer steroidlerin yapısında kullanılmakta veya damlacıklar şeklinde depolanmaktadır. Bu yolla hücreler, hiç kolesterol sentezlemeye gerek kalmadan önceden oluşturulmuş LDL'yi hücre içine alırlar. Ayrıca karaciğer de bu

yolla LDL olarak kolesterolün vücuttan atılmasını sağlar. Serbest kolesterol, genellikle hücre membranlarında olduğu halde ateroskleroz açısından esterleşmiş kolesterol, serbest kolesterole oranla daha önemlidir. Hücrelerdeki kolesterol ester hidroksilaz enzimi ise depolanmış kolesterolü hidrolize ederek serbest hale getirerek kullanılmasını sağlar (10).

3.3. Plazma Lipoproteinleri

Plazma lipoproteinleri, apoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinlerle lipitlerin birleşiminden oluşurlar. Plazma lipoproteinlerin bileşiminde, ortada bir nötral çekirdek bulunur. Bu çekirdek trigliserit ve/veya ester kolesterol içerir (10,51,52,53). Bu kısmın çevresinde, apoproteinler, fosfolipit ve serbest kolesterolden oluşmuş bir kabuk kısım bulunur. Kabuğun polar kısımlarının yüzeye yakın bulunması, lipoproteinin suda eriyebilmesini sağlar. Lipoproteinler, lipitlerin (trigliserit, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipitler) plazmada çözünür halde taşınmasını ve lipit içeriğini dokulara verilmesini sağlar (51). Karaciğerde sentezlenen veya besinlerle alınan trigliserit ve kolesterol gibi lipitler, proteinler ile birleşerek kanda çözünebilen lipit ve protein kompleksi halinde taşınırlar. Lipit taşınmasında farklı görevleri olan başlıca beş lipoprotein sınıfı vardır. Bunlar şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL ve HDL'dir. Trigliseritler şilomikronlar ve VLDL'de, kolesterol LDL'de ve fosfolipitler de HDL'de en çok bulunan lipitlerdir (2,51,52,53).

	Yoğunluk (gr/ml)	BİLEŞİM (%)					Apolipoprotein	Kaynak
		P.	SK	KE	TG	FL		
Şilomikron	< 0,95	2	2	3	90	3	B48, AI,AIV	Bağırsak
VLDL	0,95-1,006	8	4	16	55	17	B100, E, C	Karaciğer
IDL	1,006-1,019	10	5	25	40	20	B100, E	VLDL
LDL	1,019-1,063	20	7	46	6	21	B100	IDL
HDL	1,063-1,21	50	4	16	5	25	AI,AII,E,CI,CII, CIII	Karaciğer, Bağırsak, Plazma

Kısaltmalar:

P: protein, **SK:** Serbest kolesterol, **KE:** Kolesterol esterleri, **TG:** Trigliserit, **FL:** Fosfolipit

Tablo 1: Lipoprotein Tipleri ve Kompozisyonları (44)

3.3.1. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

Plazmada ultrasantrifüjasyonla ayrılan, çapları 0,03 ile 0,07 µm arasında olan partiküllerdir. Bu partiküller %85–90 lipit (%55 trigliserit, %12 kolesterol esteri, %8 serbest kolesterol) ve % 10–15 proteinden (Apo B100) oluşmuştur (2,51). Vücudun ihtiyacından fazla alınan karbonhidrat ve yağlar karaciğerde trigliseritlere dönüştürülür. Karaciğerde yapılan VLDL'nin görevi, yine karaciğerde sentezlenen trigliseritleri ekstrahepatik dokulara (başta kas ve adipoz doku) taşımaktır. Olgunlaşmamış halde plazmaya verilen VLDL'ler yalnızca Apo B100 içerirler. HDL'den hızla Apo E ve Apo C olarak olgunlaşırlar. VLDL'deki

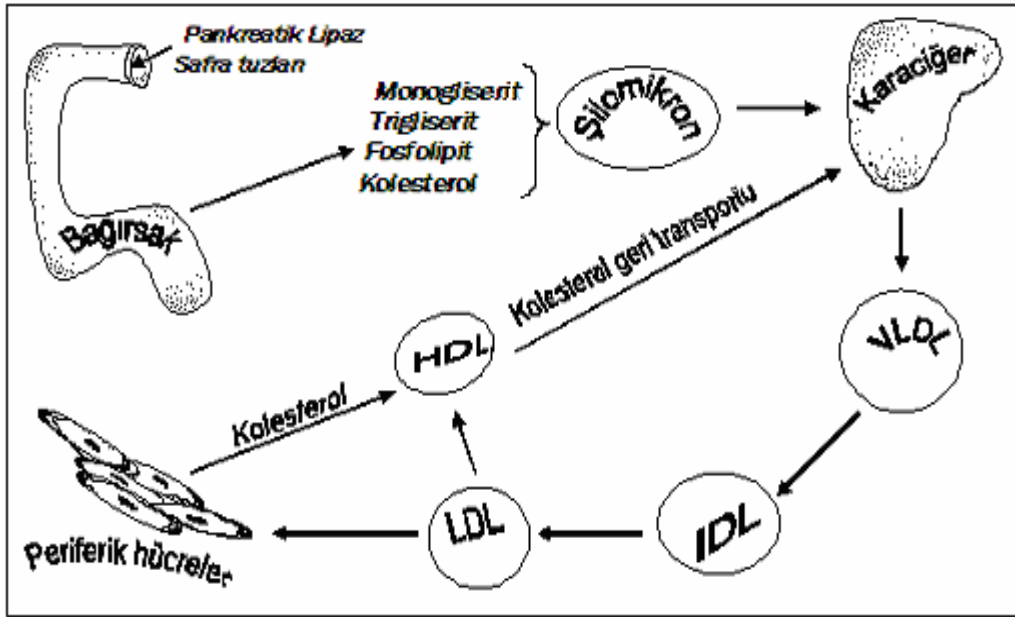
trigliseritler, Apo CII (LPL'nin aktivatörü) ile aktif hale gelen lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından hidrolize edilir. Trigliceritleri yıkılan VLDL'lerin, boyutu küçülür, yoğunluğu ise artar. İşini tamamlayan Apo CII de HDL'ye geri döner. Plazmada bu şekilde değişime uğramış VLDL'nin % 60-70'i karaciğer tarafından alınır ve metabolize edilir. %30-40'ı ise LDL'ye çevrilir. Böylece plazmada VLDL'den kolesterolden zengin LDL elde edilir. Bu dönüşüm sırasında bir ara madde olarak IDL oluşur. Oluşan IDL, VLDL veya LDL'ler karaciğere endositozla (reseptör aracılığıyla) alınabilir. Açlık, aşırı karbonhidrat ve yağ alımı, diabetes mellitus ve karaciğerde yağ asiti sentezinin arttığı durumlarda VLDL sentezi artar (2).

3.3.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Çapları yaklaşık 0,02 µm olan %75 lipit (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserit ve %20 fosfolipit) ve % 25 proteinden (Apo B100) oluşan ve plazmada kolesterolün %70'ini taşıyan en önemli lipoproteindir (51). VLDL'nin yapısındaki trigliseritler, kapiller endotel yüzeyde bulunan LPL ile hidrolize edilmekle IDL oluşur. IDL, karaciğer sinozoidlerinde bir miktar trigliserit ve protein daha kaybederek LDL haline gelir. LDL kolesteroldeki kolesterolün yaklaşık %75'i karaciğer, %25'i ekstra hepatik dokular tarafından alınır. Karaciğer ve diğer dokuların kolesterolü alması, LDL'deki Apo B100 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (2,51). Hücre içerisine alınan LDL lizozomlardaki asit lipazın etkisiyle LDL'deki kolesterol hücrenin kullanımına hazır hale gelir (44).

Karaciğere giren serbest yağ asiti ve diyetle bağlı lipitlerin artışı VLDL biyosentez ve sekresyonunda artışa neden olur. Böylece plazmada LDL'nin kolesterol seviyesi artar. Ayrıca karaciğer ve diğer dokulardaki LDL reseptörlerinin

azalması, LDL yıkımını azaltarak kandaki LDL seviyesini artırır (2). Diabetik hastalarda LDL'deki Apo B100'deki lizin aminoasitinin non-enzimatik glikozilasyonu kendisinin oksidatif modifikasyonunu teşvik eder. Değişime uğrayan LDL lipoprotein reseptörleri tarafından tanınma ve bağlanmaları etkilenir. Bu etkilenme sonucunda modifiye LDL, hücreye alınıp katabolize edilemez. Dolayısıyla dolaşımda modifiye LDL seviyesi artar. Modifiye LDL seviyesi artmış olan bireylerde, ateroskleroz sonucu KKH riski fazladır (2,10,44). E vitamini gibi antioksidanlar, modifiye LDL'nin serbest radikal oluşturmasını azaltarak LDL'nin oksidasyonunu önlediği bildirilmiştir. Ayrıca makrofajlardaki süpürücü LDL reseptörlerini PKC vasıtasıyla inhibe etmesiyle daha fazla köpük hücre oluşumunu engellediği böylece ateroskerozu önlediği belirtilmiştir (2,10,26,56,57).



Şekil 2: Lipoproteinlerin Oluşum ve Taşınması (51'den modifiye edildi).

3.3.3. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

Çapları en küçük ve yoğunlukları en fazla olan lipoprotein partikülüdür. HDL, küçük partiküller halindedir. Yaklaşık % 50 protein (Apo A) % 50 lipit (%25 fosfolipit, %15 kolesterol esteri, %5 serbest kolesterol ve %5 trigliserit) içermektedir (51). Karaciğerde sentezlenen Apo C ve Apo E plazmada intestinal HDL'ye aktarılır. İnce bağırsak ve karaciğerde sentezlenen HDL'ler proteince zengin olup, çok az kolesterol ve kolesterol esteri içerirler. Ekstra hepatik dokuların hücre membranı yüzeyinde ve dolaşımdaki diğer lipoproteinlerin serbest kolesterolünü uzaklaştırır ve esterleştirirler. Bu esterleşme olayını LCAT sağlar. LCAT, karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir ve HDL'nin Apo A I'i tarafından aktive edilir. Oluşan kolesterol esteri HDL içinde tutulur, artık membrandan transfer edilemez. Ester kolesterolün HDL'den uzaklaştırılmasının tek yolu, onun kolesterol ester transfer protein (CETP=Apo D) tarafından VLDL'ye transfer edilmesidir. Daha sonra VLDL içinde kalan ester kolesterol bu partikülü karaciğer hücresi alıncaya kadar saklar. HDL, kolesterol esterlerini VLDL'ye transfer ederken buna karşılık trigliserit alır.

HDL'de transfer olmayan kolesterol esterleri ise karaciğere endositozla alınır. Alınan ester kolesterol yıkılır. Böylece kolesterol ya lipoproteinlerin oluşumuna katılır, ya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırmak üzere safraya salınır. Kolesterolün bu şekilde HDL tarafından taşınmasına, kolesterolün geri taşınması denir (2,10,51).

HDL, LDL'nin oksidasyonunu azalttığı ve bu etkisiyle kardiovasküler sistem üzerine koruyucu etkinliğinin çok yönlü bir özellik taşıdığı bildirilmektedir (2,10,28,44). HDL yüzeyinde antioksidan özellik taşıyan paraoksanaz enzimi

bulunur. Bu enzim, HDL'yi oksidasyona karşı koruyarak HDL'nin kolesterol geri transport aktivitesinin devamını sağlar. Ayrıca hidroperoksit ve hidrojen peroksitleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyona dirençli kılar. HDL, antioksidan etkinliği ile endotel hücrelerinde sentezlenen ve vazodilatatör bir madde olan nitrik oksidin (NO) oksidasyonunu önleyerek vasküler hemostazın devam etmesini sağlar (10).

HDL'nin glikozillenmesi, HDL'nin HDL reseptörlerine bağlanmasını bozarak kolesterol taşınmasının bozulmasına yol açar. Ayrıca diabette normal HDL'ye kıyasla, glikozilasyona uğramış HDL, plazmadan daha çabuk temizlenir olması kandaki seviyesinin düşmesine neden olur Bundan dolayı diabetik hastalardaki, HDL düşüklüğü aterogenez açısından önemlidir (2).

3.4. Lipit Peroksidasyonu (LPO)

Serbest radikaller, birçok fizyolojik veya patolojik durumlarda üretilen bir yada daha fazla eşleşmemiş elektron içeren kısa ömürlü, herhangi bir atom veya moleküllerdir. Bu maddeler, eşlenmemiş elektronlardan dolayı oldukça reaktifdirler (10,20,58). Eşlenmemiş elektronlarını paylaşabilmek için diğer moleküllerle reaksiyona girerek kararlı bileşikler oluştururlar. Serbest radikalle reaksiyona giren moleküllerin, bir elektronu azaldığından etrafındaki moleküllerden bir elektron alacak derecede reaktif hale gelirler. Böylece serbest radikaller bir zincir reaksiyonu şeklinde devam eder. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikal kaynağı oksijendir. Oksijenin iki elektronu eşlenmediğinden diradikaldir. Oksijen diradikal olmasına rağmen aynı anda iki elektron almaz. Elektronlarını tek tek alarak veya vererek reaksiyona girmeyi tercih ettiğinden, serbest radikal özelliği taşıyan reaktif oksijen türlerinin oluşmasına sebep olur. Serbest oksijen radikalleri, organik veya inorganik olabilir. Organik olan radikaller; PUFA gibi kompleks moleküllerden

türeyen peroksil ($\text{LOO}\cdot$), alil ($\text{L}\cdot$) ve alkoksil radikali ($\text{LO}\cdot$), inorganik olanlar ise süperoksit anyonu ($\text{O}_2\cdot^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$), ve nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$) gibi radikallerdir (10,20,58).

Serbest radikallerin oluşumunu artıran nedenler; diabet, KKH, kanser gibi bir çok hastalıklar, hipoksi, çevresel ajanlar (hava kirliliği, sigara dumanı gibi), stres, alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu), oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma) ve radyasyon gibi nedenlerdir (58). Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman, hücrenin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzimler gibi birçok elamanlarına zarar vererek organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Biyomoleküller serbest radikallerden etkilenirler, fakat lipitler en hassas olanlarıdır. Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini (peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksit, yağ asitleri, etan, pentan gibi) oluştururlar (10,18,20,58).

PUFA'nın oksidatif yıkımı, oldukça zararlı olan lipit peroksidasyonu olarak bilinir (10,20,58,59). Çünkü kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipit peroksidasyonu ile şekillenen membran hasarı geriye dönüşümsüzdür ve membranın akıcılık ve elastikiyetinde bozulmaya ve bunun sonucu olarak hücre parçalanmasına neden olur. Lipit peroksidasyonu, başlama, yayılma ve sonlanma olarak üç aşamada gerçekleşir (10,18,20).

Lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan serbest radikalın etkisi sonucu membran yapısında bulunan PUFA'nın yan zincirlerindeki metil grubundan bir hidrojen atomu koparılmasıyla başlar. Reaksiyonun başlaması için demir ve bakır gibi eşleşmemiş elektrona sahip geçiş metali iyonlarına ihtiyaç vardır. Bu reaksiyon

sonunda yağ asiti zinciri lipit radikali niteliği kazanır. Lipit radikalinin moleküler oksijenle etkimesi sonucu lipit peroksil radikali (LOO \cdot) meydana gelir (10,58). Oluşan LOO \cdot membran yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açar. Açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder ve bol miktarda LOO \cdot ve yağ asiti oluşur. Yayılma reaksiyonun sürmesi, lipit/protein oranı, PUFA miktarı ve oksijen konsantrasyonu gibi faktörlere bağlıdır. Bundan sonra lipit peroksidasyonu ya otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder ya da toplayıcı etki (antioksidanların serbest radikalleri tutma veya daha zayıf moleküle çevirmesi)'li bir reaksiyonla sonlandırılır (10,59).

LOOH ve LOO \cdot radikalleri hücredeki birçok komponentle reaksiyona girerek hücresel ve metabolik fonksiyon bozukluklarına yol açar. Bu bozukluklar şöyle sıralanabilir; hücre membranında bulunan reseptör ve enzimlerin inaktivasyonu, membranın sekretuar fonksiyonlarının bozulması, transmembran iyon gradientini bozarak kalsiyum gibi iyonlara karşı nonspesifik permeabilitenin artırılması, mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun bozulması, mikrozomal enzim aktivitelerinin azalması ve lizozom gibi organellerin bütünlüğünün kaybolmasıdır (10). Ayrıca üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu toksik bir ürün olan malondialdehit (MDA) şekillenir. MDA, direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak da reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Bunun sonucu bir çok hastalığa ve doku hasarına neden olur. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanması ve agregasyonu sonucu membranın deformasyonuna, iyon transportunda görevli enzimlerin inaktivitesine

neden olur. Bu durumdan membran permeabilitesi ve mikroviskositesi olumsuz etkilenir. Ayrıca kolaylıkla diffüze olabilen MDA, DNA'daki azotlu bazlarla reaksiyona girerek mutajenik, kanserojenik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. (10,59).

Araşidonik asit metabolizması, reaktif oksijen metabolitlerinin üretilmesinde önemli bir kaynaktır. Araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu sonucu serbest radikal üretimine enzimatik lipit peroksidasyonu denilmektedir. Araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu, fosfolipaz A₂ (PLA₂), fosfolipaz C (PLC) ve protein kinaz enzimlerinin aktive olmasına neden olur. Böylece plazma membranındaki fosfolipitlerden araşidonik asit serbestlenir. Araşidonik asit, prostaglandin H sentaz tarafından ileri basamaklara katalizlenir. Prostaglandin H sentaz, siklooksijenaz ve hidroperoksidaz olarak iki kısımdan meydana gelmiştir. Siklooksijenaz enzimi, araşidonik asitten hidrojen atomu koparmasıyla konjuge dienler oluşur. Bunlarda moleküler oksijenle birleşerek lipit peroksit radikalini oluşturur. Ancak lipit peroksitlerin fazlalığında ise bu enzim inaktive olur (10). Araşidonik asite bağlanarak etki gösteren E vitamini gibi antioksidanlar, lipit peroksitleri hidrojen iyonları ile doyurup, daha zayıf olan lipit hidroperoksitlere dönüştürerek aktivitesini azaltırlar (20,60,62,63). Prostaglandin H sentetazın ikinci kısmı hidroperoksidazdır. Hidroperoksidaz da aktive olabilmek için lipit peroksitlere ihtiyaç duyar. Prostaglandin H₂ (PGH₂), trombositlerde bulunan tromboksan sentetaz enzimi vasıtasıyla (TXA₂)'ye, heptadekatrienoik asite (HHT) ve MDA'ya çevrilirken, endotel hücrelerinde prostaglandin I₂ (PGI₂)'ye dönüştürülür (10,20).

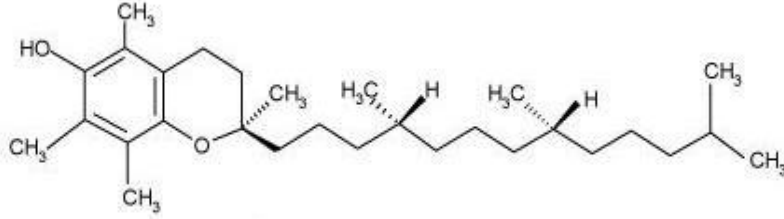
Oksidatif stres, diabet ve diabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogenezinde önemli rol oynar (2,18). Oksidatif stresin serbest radikal oluşumunu diabetik hastalarda nasıl artırdığının cevaplarından biri, insülin eksikliğinden dolayı

glikolitik yolun bozulması sonucu enerji kaynağı olan ATP'nin azalmasıdır. Böylece pentoz fosfat yolu vasıtasıyla oksidatif glikolizin artmasına ve böylece süperoksit ve benzeri moleküllerin daha fazla üretilmesine sebep olur (2,20). Diabetteki diğer bir mekanizma ise, damar duvarında ve plazmada bulunan proteinlerin glikozilasyonunda serbest radikallerin oluşumunu artırarak lipitlerin oksidasyonunu stimüle edebilir. Bu durum aterosklerotik lezyonların oluşumuna sebebiyet verebilir. Yine diabetik hastalığın patolojisinde önemli rol oynayan ve serbest radikal üretimine neden olan bir durum da, monosakkaritlerin (özellikle glikoz) otooksidasyonudur. Yavaş bir şekilde meydana gelen bu olayda glikoz, diğer alfa-hidroksialdehitler gibi fizyolojik şartlarda geçiş metallerinin katalizörlüğünde moleküler oksijeni indirgeyerek serbest radikaller (hidrojen peroksit, peroksitler ve okzaldehitler)'in oluşumuna neden olurlar. Özellikle okzaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler ayrıca PUFA ve karbonhidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glyoxal'in hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir (20).

3.5. E VİTAMİNİ

E vitamini, insan ve hayvanlar için esansiyel olan, lipit ve membranlarda serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonları sonlandırarak lipit peroksidasyonu önleyen biyolojik bir antioksidandır (11,61,62,63) Günümüzde doğada E vitamininin sekiz adet formu olduğu bunların kromonal halkadaki metil grubunun sayısı ve bulunduğu yere göre ilk dördü tokoferol (α , β , γ ve δ) diğer dördü de tokotrienoller (α , β , γ ve δ) olmak üzere iki gruba ayrıldıkları belirlenmiş

bulunmaktadır (10,61). Tabiatta en yaygın ve biyolojik aktivitesi en yüksek E vitamini formu α -tokoferoldür (10,11,61,62,63). Yapısında bulunan aromatik halka (fenol halkası üzerindeki hidroksil grubu), kimyasal olarak aktif kısmı oluşturur ve antioksidan özelliği bu kısımdan kaynaklanır (20,63,64).



Şekil 3: α -Tokoferolün Kimyasal Yapısı (136'dan modifiye edildi).

E vitamini, insan ve hayvan vücudunda sentezlenemediği için mutlaka dışarıdan alınmalıdır (10,62,63,64). Lipofilik bir yapıda olduğundan başta yağ dokusu olmak üzere adrenal bezler, testis, trombositler, kalp ve karaciğer gibi dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. Hücre ve hücre içi organellerinin membranları (lizozom, mitokondri, mikrozoimler gibi) E vitamini bakımından zengindirler. Özellikle miyokard membranında en yüksek seviyede bulunur (20,62,63,64). Ayrıca E vitamini bitkisel yağlar, tohumlar ve yeşil bitkilerin çoğunda mevcuttur. Bunların arasında en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı, soya yağı, baklagil tohumu ve keten tohumunda yer almaktadır (20,62,63,64). E vitamini, sentetik olarak trimetilhidroquinon ve isofitol halkaların birleştirilmesiyle elde edilir (10,62,63,64).

3.5.1. E vitamininin Emilim, Dağılım ve Atılımı

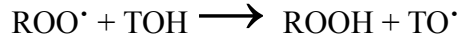
E vitamini, yalnızca yağlarda ve organik çözücülerde çözünebildiğinden emilmesi için yağlara ihtiyaç duyar (11,62,63,64). Vücuda alınan yağlı besinlerin

emilimi, ince bağırsaklarda safra ve pankreatik lipaz enzimi vasıtasıyla olur. Yağların lipoliz ve emülsifikasyonu sonucu E vitamini içeren miseller oluşur. Bu miseller bağırsak mukozasının fırçamsı kenarlarından pasif difüzyonla hücreye alınır. Burada trigliserit, fosfolipit ve kolesterol ile birlikte çoğunlukla şilomikronların yapısına katılır. Şilomikronlar ekzositozla lenf damarlarına verilir. Buradan duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına katılırlar. Şilomikronlar, lipoprotein lipaz aracılığıyla hidrolize olurken bir kısım yağ asiti ve E vitamini dokulara taşınır. Diğer bir kısım E vitamini ise dolaşımdaki bütün lipoproteinlere dağıtılır. E vitamini içeren şilomikron kalıntısı karaciğere gelir. E vitamini burada olgunlaşmamış hepatik kökenli VLDL ile dolaşıma verilir. VLDL, dolaşımdaki lipoprotein lipaz tarafından lipolize edilerek bir kısmı LDL'ye dönüşür. Bu dönüşüm sırasında E vitamini LDL'den HDL'ye transfer edilir. E vitamini plazmada yaygın olarak LDL ve HDL tarafından taşınır. E vitamini en fazla LDL'de bulunur. LDL molekülünde ortalama 6 tane α - tokoferol molekülü vardır (20,62,63). Plazmada fosfolipitler arasında lipit alış verişini sağlayan fosfolipit transfer protein (PLTP) bulunmaktadır. Bu protein, aynı zamanda HDL ve LDL arasındaki α - tokoferol değişimini de sağlar. Plazmadaki E vitamini LDL endositozu ile hücre içine alınır. Burada Tocopherol Associated Protein (TAP) ile birleşir. TAP, hücrelerde α - tokoferol regülasyonunu sağlayan bir proteindir (9,10,62,63). E vitamini kalp, böbrek, genital organlar, hipofiz bezi ve yağ dokularına taşınır. Özellikle bu organlarda birikirler. E vitamini hemen hemen tüm dokularda bulunmasına rağmen yüksek konsantrasyonları karaciğer, plazma ve yağ dokuda bulunur. E vitamini karaciğerde oksidasyonu sonucu tokoferoksil radikali meydana gelir. α - tokoferoksil radikali, peroksil radikali ile reaksiyona girerek α - tokoferil

quinonu oluşturur. α -tokoferil quinonun bir kısmı glukronik asitle konjuge olarak safra yoluyla feçesle atılır. Geri kalan kısmı ise böbreklerde mitokondrial enzimler aracılığıyla tokoferil hidroquinona indirgenir. α -tokoferil hidroquinon ise α -tokoferonik asit ve α -tokoferolaktone metabolize edilerek dışarı atılır. α -tokoferolün idrardaki diğer metaboliti ise α -CEHC [(2,5,7,8-tetrametil-2'(2'-karboksietil)-6-hidroksikroman)]'tir. α -CEHC'nin kroman halka yapısı bozulmamış olup, fitil zincirinin kroman halkadan ayrılmasıyla şekillenmiştir. Plazmada E vitamini belirli seviyeyi aştığı zaman idrarda α -CEHC görülür. Bu durum yeterli E vitamini alındığının işaretidir (10,62).

3.5.2. E vitamininin Fizyolojik Fonksiyonları

E vitamininin en önemli fonksiyonu, biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını önleyen zincir kırıcı bir antioksidan olmasıdır (10,11,20,63). Membran lipitleri bol miktarda doymamış bağ içerdiğinden oksidasyona karşı son derece duyarlıdır. Bir peroksil süpürücüsü olan E vitamini, özellikle membran fosfolipitleri ve lipoproteinlerdeki PUFA'yı oksidasyondan korumada ilk savunma hattını oluşturur. Bir molekül E vitamini 100 molekül poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonunu engelleyebilir. Peroksil radikali ($ROO\cdot$), PUFA ile olan reaksiyonundan 1000 kat daha hızlı bir şekilde E vitamini ile reaksiyona girer. E vitamini fenolik hidroksil grubundan bir H atomunu, organik peroksil radikaline transfer edince reaksiyon sonunda organik hidroperoksitler ve tokoferoksil radikali ($TO\cdot$) meydana gelir. Tokoferoksil, kroman halkası ve yan zincire sahip olmayan nisbeten stabil ve lipit peroksidasyonunu başlatamayacak kadar reaktivitesi az bir radikaldir (11,20,62).



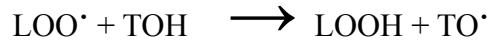
Tokoferoksil radikali bundan sonra dört farklı şekilde reaksiyona girebilir.

a) Bu oksidasyon ürünü karaciğerde glukronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır. Ya da C vitamini, glutatyon (GSH) ve ubiquitin gibi antioksidanlar tarafından tekrar α -tokoferole indirgenir. Bu reaksiyon, bu antioksidan maddelerin konsantrasyonlarına ve indirgenmiş formlarını devam ettiren enzimlere bağlıdır. Bu yolla tokoferol radikali, E vitamini radikal redüktaz enzimi aktivitesiyle doğal E vitamin şekline dönüşebilir (10,11,20,62).

Vit. E radikal redüktaz



b) Tekrar peroksil radikali ile reaksiyona girerek radikal olmayan ürünlere dönüşür. Böylece iki radikal ortadan kalkmış olur (10,11,20,62).



c) Okside olarak tokoferil quinona dönüşür.

d) Tokoferoksil radikali, C vitamini veya ubiquitin tarafından redükte edilmezse, bu radikal lipoproteinleri okside edebilir. Fakat bu reaksiyon fizyolojik şartlar altında pek oluşmaz (10,11,20,62).

3.5.3. E vitamini, Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus

Aterosklerozun neden olduğu kardiovasküler komplikasyonlar diabetli hastaların ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Aterosklerozisin

gelişiminde en büyük rolü, oksijen kökenli serbest radikaller alır. Oksijen kökenli serbest radikallerin, diabetik komplikasyonların oluşumunda payı büyüktür. Diabetteki oksijen kökenli serbest radikallerin en önemli kaynaklarından biri glikozun otooksidasyonudur. Bu olay, reaktif ketoaldehyitlerin gelişimine ve AGE oluşumuna neden olur. LDL'nin modifiye olması ile ateroskleroz ve ardındanda KKH oluşur (8). Bu hastalıklar E vitamini gibi antioksidanlarla tedavi edilmezse kişiyi ölüme kadar götürebilir (2,11,63). Önemli antioksidanlardan olan E vitamini, oksidatif stresi azaltarak LDL'nin oksidasyonunu önler. Böylelikle aterosklerotik plak oluşumu engellenmiş olur (10,20,62,63). Ayrıca E vitamini bu plaklara LDL'nin birikmesini önler. Bunun makrofajlardaki süpürücü LDL reseptörlerinin PKC vasıtasıyla inhibe edilmesi sonucu olduğu bildirilmiştir (10).

E vitaminin antioksidatif olmayan fonksiyonları da vardır. Bunlardan en önemlisi düz kaslar, trombosit, monosit, nötrofil, fibrinoblast ve mezengial hücrelerde PKC'yi inhibe etmesidir. PKC, hücre çoğalması, hücre adezyonu, immun cevap oluşumu gibi birçok hücre faaliyetinde rol oynar. (10). Böylece E vitamini hem damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu hem de trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu azaltır. Bunu tromboksan ve prostasiklin sentezini artırarak yapar (10,62). Ayrıca E vitamininin yararları arasında; monositlerin süperoksit üretimini ve adhezyon moleküllerini azaltır. Böylece monositlerin endotelyuma yapışmasını önler, siklooksigenaz ve fosfolipaz A₂ regülasyonunun artmasına aracılık eder, LDL oksidasyonuna neden olan vascular cell adhesion molecule (VCAM), intercellular adhesion molecule (ICAM) gibi adezyon kuvvet moleküllerinin üretimini azaltır. Böylece bu mekanizmalarla ateroskleroz için önemli risk oluşturan faktörler elimine edilmiş olur (62).

3.5.4. E vitamini, Kan Glikozu, Glikozillenmiş Hemoglobin, Kan

Lipit Değerleri ve Bazı Hematolojik Değerler

E vitamini biyolojik membranların yapısal komponentlerinin şekillenmesiyle ilişkisi ve membran fosfolipitleri içindeki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlemesi açısından önemlidir. Örneğin; diabetiklerde E vitamini tedavisiyle, lipit peroksidasyonu ile oluşan eritrosit membran hasarı ve glikozillenmiş hemoglobin sonucu oluşan hemoliz ve hemolitik aneminin azaldığı bildirilmiştir (11,61,62,63). Yine tip 1 diabetik ve diabetik olmayan örneklerle yapılan çalışmalarda E vitamini uygulanmasıyla kan glikoz seviyesinin değişmediği ancak HbA_{1c} ve plazmadaki diğer glikozillenmiş protein seviyesinin azaldığı bildirilmektedir (11,62,64).

E vitamini uygulanan gerek hayvan ve gerekse insanlarda kan lipit değerleri farklılık arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada kan serumu LDL seviyesi kontrol grubuna göre azalmış. HDL düzeyi ise artmıştır. Ancak serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde kontrol grubuna göre fark bulunmadığı bildirilmiştir. Tavşanlarla yapılan çalışmada yüksek dozda E vitamini verilmesi ile LDL ve VLDL düzeylerini azaltmış; HDL konsantrasyonunu ise artırmıştır (65).

E vitamini, trombositlerde membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşumunu sağlayan PLA₂ enzimini doza bağlı olarak inhibe eder. E vitamini, endotel hücrelerinde PLA₂ ve siklooksijenaz enzimini aktive ederek güçlü bir vasodilatör ve trombosit agregasyon antagonisti olan prostasiklin sentezini artırır. Bu özelliğinden dolayı E vitamini, trombosit adhezyon ve agregasyonunu önler (10).

Kuzularda rasyona selenyum ve selenyumla birlikte E vitamini katılması kan serumu albümini, amilazı, glikoz düzeylerini artırdığı, alkalen fosfataz, kolesterol, akyuvar sayısı değerlerini azalttığı, sadece selenyum katılmasının ise toplam protein düzeylerini artırdığı ve diğer değerlere önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (66).

Hematopietik sistemin fonksiyonu, vücut dokularında bulunan E vitamini ve selenyuma sıklıkla bağlı olduğundan E vitamini ve selenyum yetmezliği durumlarında hücre membranlarında hasar oluşur (11,67).

3.5.5. E vitamini Eksikliği ve Fazlalığı

Çeşitli hayvan türlerinde ve insanlarda E vitamini eksikliğine bağlı bozukluklar farklıdır. Örneğin çocuklarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda E vitamini eksikliğinden dolayı hücrel ve humoral bağışıklık sistemi dahil polimorfonükleositlerin kemotaktik cevapları, fagositik yetenekleri, bakterisidal aktiviteleri ve oksidatif patlama olumsuz etkilenmiştir. Ayrıca lenfosit üretimi ve T hücre fonksiyonları da bu olumsuzluktan payını almıştır (61,63). Rasyonlarına yeterince E vitamini katılmayan ruminantların zayıf yavru doğurduğu ve bu yavruların nutrisyonel müküler distrofiye (NDM) eğilimli oldukları görülmektedir. Daha sonraki aşamalarda kalp ve diyaframda meydana gelen hasar sonucu solunumun ve kalp fonksiyonlarının yetersizliğinin olduğu belirtilmektedir. Bununla beraber mastitis, metritis, retensio sekundinarum, fertilitate bozuklukları, immun sistem fonksiyon bozuklukları, karaciğer nekrozu, gelişmede zayıflama, böbreklerde tubuler dejenerasyon ve hemoliz meydana geldiği bildirilmiştir. Laboratuvar hayvanlarındaki E vitamini yetersizliği, üreme sistemlerinde bozukluklar oluşturur. Erkeklerde, testislerde atrofi ve dejenerasyon

sonucu sterilité, dişilerde ise ftal rezorbsiyon ve l yavru doğurma gibi üreme sistemi bozukluklarına neden olmaktadır. Kanatlılarda E vitamini yetersizliğinde eksudatif diatez, mikrositer anemi ve müsküler distrofi gibi klinik tablolarla karşılaşılır (10,59,61,63).

İnsanlardaki en önemli belirtileri refleks kaybı, nöropati, kol ve bacaklarda his kaybı gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Erken doğanlarda (prematüre), yeterince E vitamini depoları olmadığı ve doğumdaki LDL miktarları düşük olduğundan E vitamini yetersizliğine karşı oldukça hassastırlar (63). E vitamini yetersizliği sonucu artan plazma lipit peroksitlerinin modifiye LDL seviyesini artırdığı buna bağlı olarak da oluşan ateroskleroz sonucu KKH oluşabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca uzun süre E vitamini yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, immun cevapta ve fagositik fonksiyonlarda azalma, eritrosit ömrünün kısılması ve hemoliz görülür. E vitamini eksikliği olan diabetiklerde bu komplikasyonların daha da artacağı bildirilmiştir (11,64).

İnsan ve hayvanların yüksek dozlarda E vitaminini iyi tolere ettiği bildirilmiştir. A ve D vitamini ile karşılaştırıldığında E vitamininin toksik olmadığı görülmüştür. Fakat istenilmeyen etkileri de yok değildir. Yüksek dozlarda E vitamini verilen civcivlerin (2200 İ./kg tokoferol) hematokrit değerlerinde ve hücre solunum aktivitelerinde azalma, protrombin zamanında uzama ve kan tablosunda retikulozis eğilimi gözlenmiştir. İnsanlarda 600–800 mg/kg/gün E vitamini dozunda hiçbir problem tesbit edilmemiştir. Bununla beraber sadece iki vakadan birinde tiroid hormon seviyesinde azalma, diğerinde ise serum trigliserit seviyesinde artma gözlenmiştir. Ayrıca uzun süre yüksek dozlarda E vitamini

alınması kan basıncında artış, mide bulantısı, alerji ve demir metabolizmasındaki bozukluklara neden olmaktadır (61).

3.6. ÖSTROJEN

Östrojen, 18 karbon içeren ve siklopentanoperhidrofenantren halkası içeren bir steroiddir. Ovaryumların teka interna hücrelerinde östrojen etkisi gösteren 20'den fazla bileşik bilinmektedir. Doğal östrojenlerin başlıcaları östradiol (17- β östradiol), östron ve östrioldür. Bunlar içinde östrojenik etkisi en fazla olan ve reproduktif dönemde temel östrojenik etkiden sorumlu olan östradioldür (5,13,28,44,48). Östrojenler, gebelik dönemi dışında, yumurtalıktaki foliküllerin teka interna ve granüloza hücrelerinden, ovulasyondan sonra korpus luteumdan ve gebelik döneminde ise, placentadan salınır. Bunun dışında testislerin Leydig hücrelerinden de salınmaktadır (5,28,44,48). Başta yağ doku olmak üzere çeşitli dokulardan (karaciğer, böbrek, akciğer, deri, beyin, çizgili kas vb.) ve adrenal korteksten çok az miktarda salınmaktadır. Doğada petrol, maden kömürü, bazı bitkilerin tohum ve filizlerinde de östrojenler bulunur (5).

3.6.1. Östrojenin Etki Mekanizması

Östrojenler, özellikle mukoza, uterus kasları, hipotalamus, ön hipofiz, süt bezleri ve vajina hücrelerini kolayca geçer. Sitozolu geçerek doğrudan hücrenin çekirdeğine gelir ve kromatinde bulunan kendine özgü iki reseptöre bağlanır. Çekirdekteki bu steroid reseptör protein bileşiği gen etkileşimine neden olur ve kromatindeki DNA'dan mRNA oluşumunu uyarır. Böylece ribozomlarda hücresel cevabı oluşturan hormona özgü proteinler oluşur (5,13,44,28). Son zamanlarda ikinci bir östrojen reseptörü olan östrojen reseptör- β (Er β) bulunmuştur. Bu reseptör

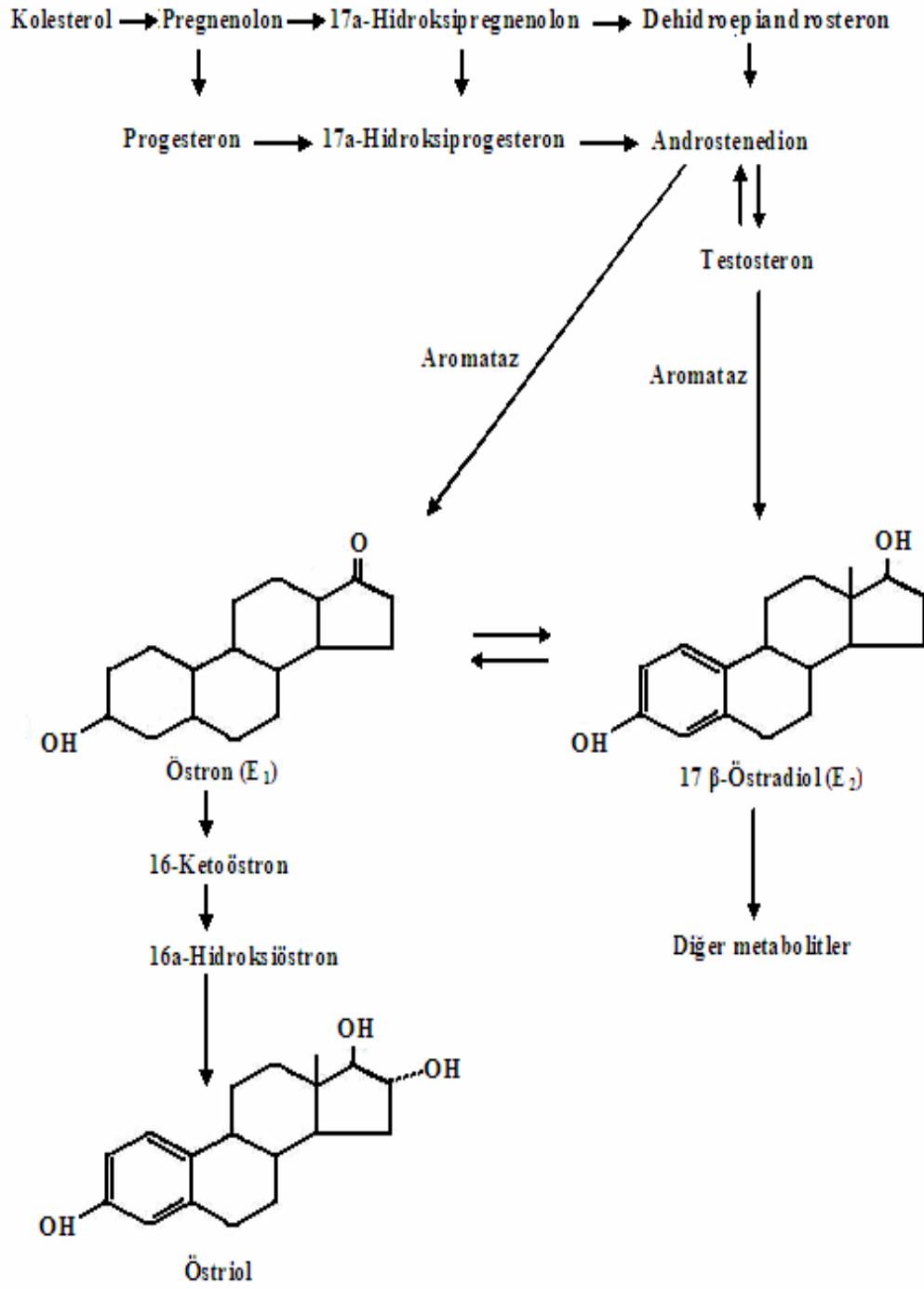
Era'dan farklı bir dağılım gösterir. Prostat, genitoüriner sistem ve kan damarlarında çok sayıda bulunur ve östrojenlerin vasküler etkilerinden sorumlu olabilir (44).

3.6.2. Östrojenin Sentezi ve Salınımı

Ovaryumların salgılama ve gametogenez işlevleri, ön hipofiz gonadotropinleri olan lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından gerçekleştirilir. Östrojenler, FSH ve LH'nin etkisiyle ovaryum foliküllerinin teka interna ve granüloza hücrelerinde androjenlerden oluşur. Folikülün teka hücreleri bol miktarda LH reseptörü taşır. LH, cAMP üzerinden etki göstererek kolesterolün androstenodiona dönüşümünü artırır. Androstenedionun bir kısmı östradiole dönüşerek dolaşıma geçer. Teka interna hücreleri aynı zamanda granüloza hücrelerine de androstenedion sağlar ve burada bir bölümü östrona, bir bölümü de testosterona dönüşür. Granüloza hücrelerinde çok sayıda FSH reseptörü vardır. FSH, cAMP yoluyla aromataz enziminin etkinliğini artırır. Aromataz enzimi androstenedionun östrona, testosteronun ise östradiole dönüşümünü sağlar. Oluşan östradiol folikül sıvısına geçerek bir kısmı burada birikir, büyük bir kısmı ise kan dolaşımına geçer (5,44). Dolaşımdaki östradiolün %60 albümine, %38'i testosteronu da bağlayan sex hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlıdır. Geriye kalan %2 serbest haldedir. Hormon etkisi gösteren serbest halde bulunan östrojendir. Karaciğerde östrojenler okside edilir veya glukuronid ve sülfat bileşiklerine dönüştürülür. Bu bileşikler safraya salgılanır, diğer metabolitlerle birlikte idrarla atılır. Önemli miktarlarda enterohepatik dolaşım dolaşıma geri verilir (44).

Teka interna hücrelerinde kolesterolden androjen oluşumu genellikle LH uyarımı ile gerçekleşir. Bununla beraber prostaglandin, katekolamin ve insülin de

bu uyarıya katılır. Androjenlerin oluşumunu kısıtlayan hormonlar ise prolaktin (PRL), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), epidermal büyüme faktörü (EGF), glikokortikoidler ve östrojenlerdir. Granüloza hücrelerinde androjenlerin östrojenlere dönüşümünü, LH, PGE₂, FSH ve insülin artırır; PRL; GnRH, glikokortikoidler ise aromataz enzimini baskılamak suretiyle östrojen oluşumunu azaltır. Östrojenler suda çözünmezler, alkol, eter, aseton ve yağlarda çözünürler (5,13,44).



Şekil 4 : Östrojenlerin Biyosentezi ve Metabolizması (44)

3.6.3. Östrojenin Fizyolojik Etkileri

Östrojenin vücuttaki en önemli görevlerinden biri, cinsiyet ve üreme ile ilgili organlardaki hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını sağlar. Ergenlikten sonra salınan östrojen, çocukluk döneminde salıncandan 20 kat daha fazladır. Böylece östrojenin etkisiyle dişi cinsiyet organları çocuksu özelliklerini yitirip ergin bir dişinin özelliklerini kazanır. Östrojen, memeler, uterus ve vajinanın büyümesine, pubis ve vulvanın kıllanmasına, memebeşi çevresinin kararmasına neden olur. Progesteron hormonu ile birlikte ergenlik sırasında dişilik karakterlerini geliştirir ve daha sonra bunların gelişmiş durumda kalmalarını sağlar. Östrojenler ergenlik döneminde büyümenin hızlanmasına katkıda bulunurlar. Progesteronla birlikte hayvanları çiftleştirmeye hazır hale getirir ve kızgınlık (östrüs) belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Östrojen ve progesteron eşeyssel kanalda ovum ve spermatozoonun taşınmasıyla ilgili olayları da düzenler. Ayrıca hiperemi ve protein oluşumunu uyararak eşeyssel etkinliği artırır (5,13,28,44).

Östrojenler dişi derisinin erkeklere göre yumuşak, narin, sıcak ve damarlı olmasına neden olur. Vücut proteinini biraz artırarak eşeyssel organlar, kemikler ve diğer dokulardaki büyümeyi hızlandırır. Ayrıca hayvanlarda canlı ağırlık artışını ve yemden yararlanmayı % 10 artırabilir (5,44).

Östrojenler metabolizma hızını biraz artırabilir. Fakat bu artış testosterondaki kadar güçlü değildir. Yağ metabolizmasına olan etkileri arasında; yağın, özellikle derialtı, göğüs (meme) ve kalçalarda birikmesine neden olur. Bu da kadın vücuduna özgü görünüm kazandırır. Östrojenler, plazmadaki alfa lipoproteinlerin düzeyini yükseltir, beta lipoproteinlerin düzeyini düşürürler. Buna bağlı olarak plazma kolesterol düzeyini azaltırlar. Bunu kolesterol sentezinde ilk

enzim olan HMG KoA redüktazı inhibe etmesiyle yapar. Ayrıca hepatik lipazı (HL) inhibe ederek total kolesterol, LDL ve VLDL'yi azaltırlar. Böylece apoB 100 de azalmış olur (13,44). Östrojenlerin plazma lipitleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle, dişilerde menopozdan önceki dönemde arteroskleroza bağlı KKH ve enfarktüsünün erkeklere göre daha seyrek görülmesi, yüksek östrojen düzeyine bağlı olabildiği sanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada erkek ratlara yüksek dozda östrojen verilmesinin plazma kolesterol seviyesini azalttığı ve bunun da östrojenin kısmen hepatik LDL reseptörlerinin artışı sağlayarak plazmadan LDL'nin elimine edilmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar tartışmalıdır. Östrojenlerin iyileştirici ya da ters yöndeki sistemik etkileri açısından kullanımındaki dozları ve süreleri dışında, veriliş yollarının önemi vardır. (13,48). Örneğin transdermal olarak verilen östrojenlerin plazma HDL düzeylerini etkilemediğini hatta hafif bir azalma yaptığını bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda transdermal olarak verilen östrojenlerin total kolesterol, LDL ve trigliseritleri düşürdüğünü bildirmişlerdir (13). Östrojenlerin oral olarak uygulandığı bir çalışmada plazma VLDL ve trigliserit seviyesini artırdığı bunun nedeni olarak da östrojenin lipoprotein lipazı baskılayarak VLDL ve trigliseritlerin hepatik sentezini artırabileceği belirtilmiştir (13,51). Başka bir çalışmada dişi ratlara oral yolla verilen 17- β östradiolün HMG KoA redüktazı aktive ederek serum ve doku LDL seviyesini normalin 3 katı artırdığı ayrıca HDL seviyesini de azalttığını belirtilmişlerdir (68).

Östrojenin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri arasında, östrojenin zayıf da olsa antiinsülin etkisi vardır. Böylece hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak, glikoz kullanımını yavaşlatırlar. Sağlıklı kadınlarda östrojenin, insülin

direnci dahil olmak üzere karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen parametreleri de iyileştirdiğini bildiren raporlar olduğu bildirilmiştir. Ancak konuyla ilgili çalışmalar tartışmalıdır. Oral olarak alınan östrojenin insülin direncini artırmasına bağlı olarak, glikoz toleransını bozduğunu ayrıca hipertansiyonu ve vaskülopatiyi artırdığını bildirmişlerdir. Eğer bireyde diyabet varsa, mevcut olan insülin direnci ve diyabetik vaskülopati bireyi hızla metabolik kaosa götüreceğini belirtmektedirler (13,46). Başka bir çalışmada postmenopozal tip 2 diyabetli kadınlara oral yoldan verilen östrojenin bozulmuş plazma lipoprotein ve glikoz metabolizmasını düzeltmesine rağmen transdermal östrojen uygulamasının bu bozukluğu değiştirmedeği bildirilmiştir (13).

Östrojenin hematolojik sisteme etkileri, karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) oluşumunu artırdıklarından kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırırlar. Bu nedenle yüksek dozda kullanıldıklarında tromboemboli oluşturabilirler (5,44). Ayrıca plazmada hormonları taşıyan α ve β globülinlerin, metal taşıyan globülinlerin ve anjiyotensinojenin oluşumunu artırır. Buna karşın albümin ve haptoglobülin oluşumunu azaltırlar (5). Östrojenin hematolojik değerlere etkisini araştırmak için laboratuvar hayvanlarında (rat vb.), köpeklerde ve alabalıklarda yapılan çalışmalarda östrojen tedavisiyle hemoraji olduğu bu etkisinin trombositopeni ve trombin azlığına bağlı olduğu bildirilmiştir. Östrojen, eritrositlerin fosfolipitlerini etkileyerek bu hücrelerin osmotik fragilitelerini artırır. Östrojenin farelerde anemi durumunu düzeltmek için olgunlaşmamış eritrositlerin gelişim aşamalarını artırdığından dolayı eritropoezi stimule ettiği bildirilmiştir (69). İneklerde östrüs siklusunun farklı dönemleri boyunca yapılan karşılaştırmada; RBC, WBC, hematokrit, hemoglobin, ortalama alyuvar hacmi (OAH), ortalama alyuvar

hemoglobin (OAHb) ve ortalama alyuvar hemoglobin derişimi (OAHbD) değerlerinde istatistiksel anlamda bir fark olmadığı bildirilmiştir (70).

Östrojenler tedavi maksatlı kullanılmasında yararlı veya zararlı çeşitli etkileri vardır. Bu etkileri hormonal durum (menopoz, ovariektomi), tür, veriliş dozu, veriliş yolu (oral, parenteral gibi) ile ilişkili olarak değişebileceği bildirilmiştir (13,46). Östrojen replesman tedavi (ERT) ve hormon replesman tedavi (HRT)'sinde doğal östrojenlerin dışında sentetik östrojenlerde (etinil östradiol, dietilstilbestrol vb) kullanılır. Doğal östrojenler ağız yoluyla verildiğinde etkinlikleri düşüktür. Çünkü ince bağırsaktan portal ven yoluyla karaciğere taşıyan bu hormonlar genel dolaşıma katılmadan önce burada etkisiz hale getirilirler. Sentetik östrojenler, doğal östrojenlerin aksine ağız yoluyla alındığında daha etkilidir. Çünkü hepatic metabolizmaya dirençlidir. Transdermal östrojen uygulamalarındaki doz, ilk geçiş etkisi olmadığından oral yoldan alınandan azdır, ayrıca oral yoldan östrojen kullanımındaki yan etkiler gözlenmez (13,46,48).

3.6.4. Östrojen Eksikliği ve Menopoz

Menopoz, ovaryumlardaki foliküler aktivitenin kaybına bağlı olarak menstruasyonun sürekli olarak durması ve ovaryumdaki östrojen salgısının belirgin olarak azalması ile karakterizedir (5,13,71). Menopozun iki kısmı vardır. Birincisi premenopoz; ilk semptomların görölmesinden menopoza kadar geçen dönemdir. İkincisi postmenopoz; menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir. Ovaryum fonksiyon kaybına bağlı olarak patolojik değişikliklerin belirginleştiği dönemdir (13,71). Başlangıç yaşı ve biçimine göre üç menopoz tipi vardır. Birincisi doğal menopoz; overdeki foliküllerin kaybıyla ortaya çıkan fizyolojik durumdur. İkincisi cerrahi menopoz; biletaral ovariektomi yapılarak normal zamandan önce

menopoza girişi gösterir. Üçüncüsü ise prematüre menopoz; idiyopati, otoimmün hastalık, ailesel, radyasyon, kemoterapi ve enfeksiyon gibi nedenlerle oluşur ve FSH ve LH seviyelerinin yüksekliği ile kendini gösterir (71). İntrauterin 5. ayda dişi fetüs overlerinde 6–7 milyon folikül varken bu sayı menopozda yaklaşık 7–10 bindir ve bunlar da gonadotropik hormonların uyarısına cevap vermezler. Reprodüktif dönemde dolaşımdaki östrojenin (beta formu) %95'i over kaynaklıdır. Geri kalanı ise testosteron ve östronun periferik dönüşümü sonucu olmaktadır. Bu dönemde östrojenin ortalama günlük salınım miktarı 350 mikrogram iken, postmenopozal dönemde 45 mikrograma kadar inmektedir. Bunun büyük kısmı östronun dönüşümü ile üretilmektedir. Postmenopozal dönemde östrojen üretimi için over ve adrenal bez, hemen hemen hiç östron üretmez. Ancak periferik yağ dokusu, karaciğer ve böbrekler aromatisasyon ile androstenodiondan östron üretirler (13,71).

Menopozal dönemde görülen şikayetler kısa ve uzun dönem olarak sınıflandırılabilir. Kısa dönemde östrojen yetmezliğine bağlı olaylar arasında; sıcak basması, terleme, uykusuzluk, vajina ve idrar yolları mukozalarında atrofi sayılabilir. Uzun dönemde ise, osteoporozla bağlı kırık riskinde ve kemik kütle kaybında artış, serum lipit düzeylerinde değişiklikler ve insülin direnci sayılabilir. Ayrıca, östrojenin, hemostatik faktörler ve damarlar üzerine direkt ve indirekt etkilerinin ortadan kalkması sonucu, kardiovasküler hastalık riskinde artışın olduğu bildirilmiştir (13).

Lipit araştırma klinik programına göre menopoz döneminde LDL ve trigliserit seviyesinde artma ve HDL seviyesinde azalmaya bağlı olarak kardiovasküler riskin arttığı belirtilmiştir (72). Ayrıca menopoza giren diabetli

kadınlarda, yüksek LDL ve total kolesterol seviyesi, düşük HDL seviyesi, merkezi yağlanma, yüksek glikoz seviyesi, artmış insülin direnci, insülinin sekresyonu ve eliminasyonundaki azalma gibi değişiklikler ortaya çıkar. Hayvanlarda yapılan çalışmada ise, ovariektomi yapılan dişi ratların karaciğer ve böbrek üstü bezi hücrelerindeki reaksiyonlarında α - tokoferol seviyesinin azaldığı, ayrıca östrojenin lipoprotein mekanizması üzerine çeşitli etkileri olduğu da bildirilmiştir (73). Menopozdan önce kadınların KKH daha az yakalanması östrojenlerin lipoprotein risk faktörleri üzerindeki koruyucu etkisine dayandırılmıştır. Gerek insanlarda ve gerekse hayvanlarda ERT veya HRT ile negatif etkiler ortadan kaldırılıp kardiovasküler hastalığın mortalite ve morbiditesi %50 azaltılabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan Women's Health Initiative (WHI) çalışma sonuçlarına göre, kalp hastalığı olmayan bireylere, sadece kalbi koruma amaçlı HRT uygulanmasını önermemektedirler (13).

3.6.5. Östrojen, Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus

Östrojenler, fenolik zincirdeki hidroksil grubu nedeniyle E vitaminine yapısal olarak benzediğinden dolayı lipit peroksidasyonuna neden olan serbest radikalleri baskılayabileceği sanılmaktadır (74). Postmenopozal diabetik dişilerde serbest radikallerin artan ürünleri veya antioksidant kapasitenin azalması sonucu beyin, kardiovasküler vb. sistemler üzerine olumsuz etkiler oluşturarak ateroskleroz oluşumuna neden olacaktır. Östrojenlerin, damar duvarındaki hasara cevap ve ateroskleroz üzerinde etkileri; nitrik oksit sentezini artırır, nitrik oksit aktivasyonunu inhibe eden serbest radikallerin üretimini azaltır, endotelin-1'in sentezini baskılar, E-Selectin, VCAM, ICAM gibi monositlerin endotele yapışmasına neden olan adhezyon moleküllerinin üretimini azaltır ve endotel

hücrelerinde apoptozisi önler, kalsiyum kanal blokajı yaparken, potasyum kanalını açar, prostasiklin sentezini artırır, tromboksan sentezini yavaşlatır ve oranı prostasiklin lehine değiştirir (13,71). Östrojenin kardioprotektif etkisinin büyük oranda lipit metabolizması üzerinden gerçekleştiği hakkındaki görüşler günümüzde tartışılır durumdadır. Koroner hastalıktan korunma yönünden, 2763 koroner hastalığı olan kadın üzerinde yapılan Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) çalışmasında hastalıktan koruma üzerinde ilk dört yıllık sonuçlara göre kontrol grubuna oranla tedavi grubunda anlamlı bir farklılık saptanmadığı ve venöz tromboemboli olayları ve safra taşı oluşumunun arttığı bildirilmiştir (13).

3.6.6. Östrojen ile E vitamini Arasındaki İlişki

Yağda eriyen vitaminler dolaşımında Apo B, E ile LDL reseptörleri tarafından alınırlar ve dolaşımında bulunan lipoproteinler tarafından ilgili dokulara taşınırlar. Östrojen, E vitamininin plazmadaki ve dokulardaki dağılımını etkiler. Bunu dolaşımdaki lipoproteinlerin taşınması ve dokular tarafından alınmasına etki ederek gösterir. Böylece lipoproteinler tarafından taşınan E vitamininin serum, doku ve lipoproteinlerdeki dağılım ve konsantrasyonu artar. Ovariyektomi yapılan ratlarda ise östrojen eksikliğinden dolayı E vitamininin plazma ve dokulardaki dağılım ve konsantrasyonunun olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (75). Östrojen, LDL'deki yağda eriyen antioksidant vitaminleri (α -tokoferol, β -karoten gibi) artırarak LDL'yi oksidatif ajanlara karşı dirençli kıldığı, böylece kardiovasküler hastalık riskini azalttığı ileri sürülmüştür (76). E vitamini veya C vitamini eksikliğinde ise östrojenin LDL'yi oksidatif ajanlara karşı koruyamadığı belirtilmiştir (77). Östrojenler diğer antioksidanlarda olduğu gibi hidrojen verici özelliğinden dolayı serbest radikallerin daha başlama veya yayılma aşamalarında önemli bir antioksidan

etki gösterebileceği, endojen antioksidanların yenilenmesi üzerinde de olumlu etkisinin olabileceği belirtilmiştir (71). Östrojen, aromatik zincirindeki OH gruplarından bir H atomunu E vitamini radikaline vererek E vitamini radikallerini yenilediğini bildirmişlerdir (73,74).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyleerde, Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsün'den temin edilen ve ortalama canlı ağırlığı 200 gr olan 3 aylık Wistar Albino cinsi dişi ratlar kullanıldı. Araştırma F.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yürütüldü. Tüm ratlar odasında havalandırma tertibatı olan ve aynı laboratuvar ortamında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta kalacak şekilde ve her birine beş adet rat konulabilen özel hazırlanmış kafeslere konuldu. Ratların, deneysel uygulama yapılacak safhaya ulaşınca kadar bakımlarına devam edildi. Kafesler düzenli olarak temizlendi ve aynı rat yemi ve su ad libitum olarak sağlandı. Yem Materyali olarak Elazığ Yem Fabrikası'ndan temin edilen rat yemi kullanıldı. Yem bileşimi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Yem Maddesi	Yüzdesi (%)
Buğday	30
Mısır	15
Arpa	10
Kepek (Buğday)	5
Soya Küspesi	30
Balık Unu	6.5
Limestone (Mermer Tozu)	2
Tuz	1
Methionin	0.25
*Vitamin ve Mineral Karışımı	0.25

Tablo 2: Ratlara Verilen Yemin Bileşimi

*A (12.000.000IU), D₃ (2.400.000IU), E (30.000mg), K₃ (2.500mg), B₁ (3.000mg), B₂ (7.000mg), B₆ (4.000mg), B₁₂ (15mg) vitaminleri ile nicotinamide (40.000mg), folic acid (1.000mg), D-Biotin (45mg), Vitamin C (50.000mg) ve Choline chloride (125.000mg)'ten oluşmaktadır. Mangan (80.000mg), Demir

(40.000), Çinko (60.000mg), Bakır (5.000mg), İyot (400mg), Kobalt (100mg), Selenyum (150mg) mineralleri ile Antioksidan (10.000mg) 'dan oluşmuştur.

4.1. YÖNTEM

Çalışmada 70 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı ve aşağıdaki şekilde 7 gruba ayrıldı. Tüm ratların kuyruk veninden kan örnekleri alınarak, glikoz düzeylerine bakıldı.

1. Kontrol grubu: 10 adet rat kullanıldı. Diabet ve ovariektomize yapılmadıkları gibi, vitamin veya hormon tedavisine de tabi tutulmadılar. Plasebo olarak intraperitoneal serum fizyolojik verildi.

2. Ovariektomize + diabet grubu: Ovariektomi yapılması için 10 adet ayrılan ratlara, genel anestezi uygulandıktan sonra ratların alt abdomen bölgesindeki tüyler traşlandı, bu bölgeden yapılan insizyon ile batına girildi. Fallop tüpleri ile overler bulundu ve absorbe olabilen katkı ile bilateral tüpler bağlandı ve overler çıkarıldı. İşlem tamamlandıktan sonra ratların batını katkı ile suture edilerek kapatıldı ve iyileşmeleri beklendi. 10-15 günlük iyileşme döneminden sonra bu gruba, 45 mg/kg olacak şekilde tek doz STZ (Sigma Chemical Co., Louis Missouri), 0.1M Fosfat-Sitrat tamponunda (pH=4.5) çözdürülerek intraperitoneal olarak uygulandı. 3 gün sonra, kuyruk veninden alınan kanın glikometre cihazındaki ölçümü sonucu, açlık kan glikozu 200 mg/dl' yi geçen ratlar, diabetik olarak kabul edildiler. Deneklerin açlık kan glikoz düzeylerini saptamak için, kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 9.00–10.00 arasında alındı.

3. Ovariektomize + diabet + östrojen grubu: Ovariektomi ve diabetik 10 adet rata, 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol (E₂) deri altı olarak 28 gün süre ile uygulandı.

4. Ovariectomize + diabet + östrojen + E vitamini grubu: Ovariectomi ve diabetli 10 adet rata 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol deri altı ve 100 mg/kg/gün dozunda E vitamini (dl-α-tocopheryl acetate) intraperitoneal olarak 28 gün süre ile uygulandı.

5. Ovariectomi grubu: Sadece ovariectomi yapılan 10 adet rat, 2. grubun kontrolü olarak kullanıldı. Plasebo olarak intraperitoneal serum fizyolojik verildi.

6. Ovariectomize + östrojen grubu: Ovariectomili 10 adet rata 17-β estradiol 40 µg/kg/gün deri altı olarak 28 gün süre ile verildi. Bu grup 3. grubun kontrolü olarak kullanıldı.

7. Ovariectomize + östrojen + E vitamini grubu: Ovariectomili 10 adet rata 100 mg/kg/gün E vitamini intraperitoneal olarak ve 17-β estradiol 40 µg/kg/gün deri altı olarak 28 gün süre ile uygulandı. Bu grup 4. grubun kontrolü olarak kullanıldı.

4.2. Kan Örneklerinin Alınması

Bu deneysel uygulamaların (28.gün) sonunda bir gece öncesinden yemleri alınan ratların 12 saatlik açlık periyodundan sonra kan örnekleri, eter anestezisini takiben median laparotomi sonrasında kalpten punksiyon ile alındı. Alınan kanların bir kısmı, EDTA'lı tüplere koyularak hem HbA_{1c}'nin otoanalizör'de tayini hemde eritrosit, lökosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kan sayım cihazında tayini için ayrıldı. Kanın diğer bir kısmı ise antikoagülansız tüplere koyularak LDL, VLDL, HDL (low, very low ve high density lipoproteins), total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin tayinlerinin otoanalizör' de yapılması için ayrıldı. EDTA'lı tüplere alınan kanların bir kısmı ise MDA tayini için 3.000 rpm, +4°C' de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve eritrositler elde edildi. Eritrositler 3

kez serum fizyolojik ile yıkanarak RBC hemolizatları hazırlandı. Plazmanın bir kısmı diğer analizler için -20 °C' de bekletildi.

4.3. METODLAR

4.3.1. Plazma Lipit Düzeyinin Belirlenmesi

Plazma lipoproteinleri, total kolesterol ve trigliserit tayinleri yapılarak östrojen ve E vitamininin diabetik ve ovariektomize ratlardaki bu değerler üzerinde azaltıcı veya artırıcı etkileri belirlendi. Plazma lipoproteinleri (LDL, VLDL ve HDL), total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ticari kitler (Olympus Diagnostica GmbH (Irish Branch), Lismehan O'Callaghan's Mill, Co. Clare, Ireland) kullanılarak Fırat Tıp Merkezi'ndeki Olympus AU-2700 (Japanese) otoanalizöründe yapıldı.

4.3.2. Plazma Glikozu ve Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA_{1c}) Seviyeleri

Plazma glikoz ve HbA_{1c} seviyeleri Fırat Tıp Merkezi'ndeki Olympus AU-2700 (Japanese) otoanalizörde ticari kit (Olympus Diagnostica GmbH (Irish Branch), Lismehan O'Callaghan's Mill, Co. Clare, Ireland) kullanılarak yapıldı.

4.3.3. Hematolojik Analizler

Eritrosit, lökosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri Advia 120 Hematology System (Germany) cihazında ticari kit (Bayer Health Care, France) kullanılarak yapıldı.

4.3.4. Plazma ve Eritrosit Malondialdehit (MDA) Tayini

Plazmada (MDA) ölçümü, Matkovics (77) tarafından modifiye edilen Placer (78) metoduna göre spektrofotometrede yapıldı. Prensip: lipit peroksidasyonu yağ asiti peroksidasyonunun son ürünü olan Malondialdehit (MDA), asidik ortamlarda (pH=3,5) yüksek sıcaklık altında tiyobarbitürik asit ile

inkübe edildiğinde pembe renkli bir kompleks oluşur. Bu kompleksin absorbansı spektrofotometrede 532 nm'de okunur. Ölçülen MDA değerleri nmol/ml olarak ifade edilmiştir.

4.3.5. İstatistiksel Analizler

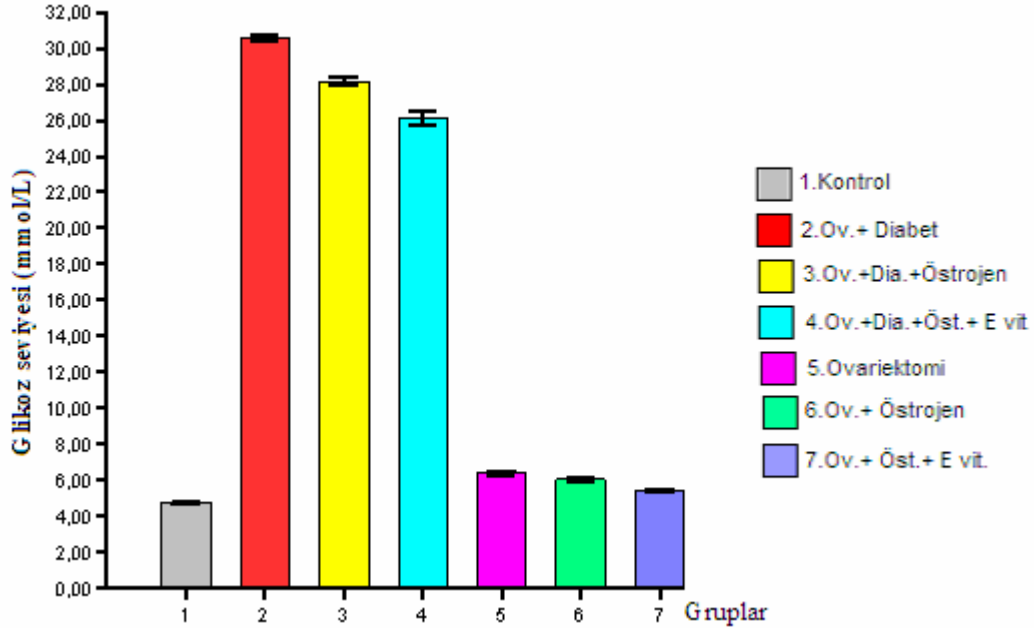
Çalışma sonunda elde edilen veriler, tanımlayıcı istatistiksel olarak ortalama \pm standart sapma (SD) ile ifade edildi. İstatistiksel analizler SPSS (11.5) bilgisayar programında yapıldı. Kan glikoz seviyesi, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit ve plazma ve eritrosit MDA seviyeleri, HbA_{1c} miktarı, lökosit ve eritrosit sayıları, hemoglobin miktarı ve hematokrit değeri verilerinin grup ortalamaları arasındaki farklılıklar parametrik test varsayımları yerine geldiği için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Gruplar arasında fark bulunduğunda ise farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı LSD testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ ve daha küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerde sadece istatistiksel olarak anlamlı olan grup karşılaştırmalarının p değerleri verilmiştir.

5. BULGULAR

Gruplara ait kan glikoz seviyesi, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit ve plazma ve eritrosit MDA seviyeleri, HbA_{1c} miktarı, lökosit ve eritrosit sayıları, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

5.1. Glikoz Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun glikoz seviyesinin arttığı (p=0.000) görüldü. 2. grup ile kıyaslandığında 3, 4 ve 5. grupların glikoz seviyesinin azaldığı (p=0.000) belirlendi. 3. grup ile kıyaslandığında 4 ve 6. grupların glikoz seviyesinin azaldığı (p=0.000) gözlemlendi. 4. grup ile karşılaştırdığımızda, 7. grubun glikoz seviyesinin azaldığını (p=0.000) gözlemledik. 5. gruba kıyasla 7. grubun glikoz seviyesinin azaldığı (p=0.008) görülmüştür.

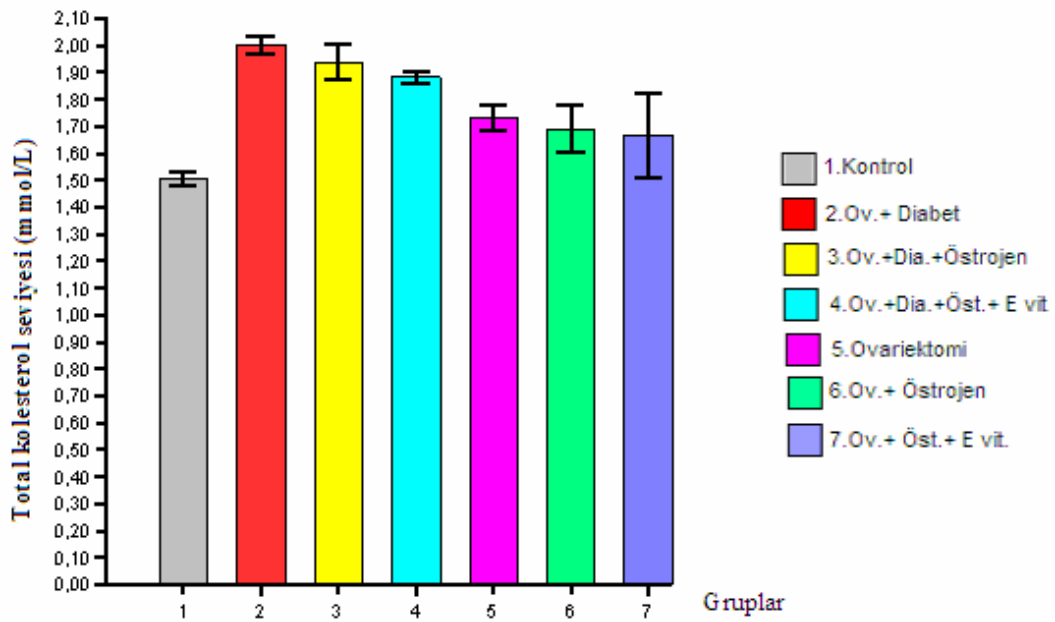


1↔5; p=0.000 2↔3,4,5; p=0.000 3↔4,6; p=0.000 4↔7; p=0.000 5↔7, p=0.008

Şekil 5: Glikoz Seviyesi

5.2. Total Kolesterol (TK) Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun TK seviyesinin arttığı ($p=0.000$) gözlemlendi. 2. grup ile 3, 4 ve 5. grupları kıyasladığımızda; 3, 4 ve 5. grupların TK seviyelerinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik. 3. grup ile kıyaslandığında 4 ve 6. grupların TK seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 4. grup ile 7. grup kıyaslandığında 7. grubun TK seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) gözlemlenmiştir. 5. grup ile 6 ve 7. gruplar karşılaştırıldığında 6. grubun TK seviyesinin azaldığı ($p=0.014$), aynı şekilde 7. grubunda TK seviyesinin azaldığı ($p=0.001$) gözlemlenmiştir.

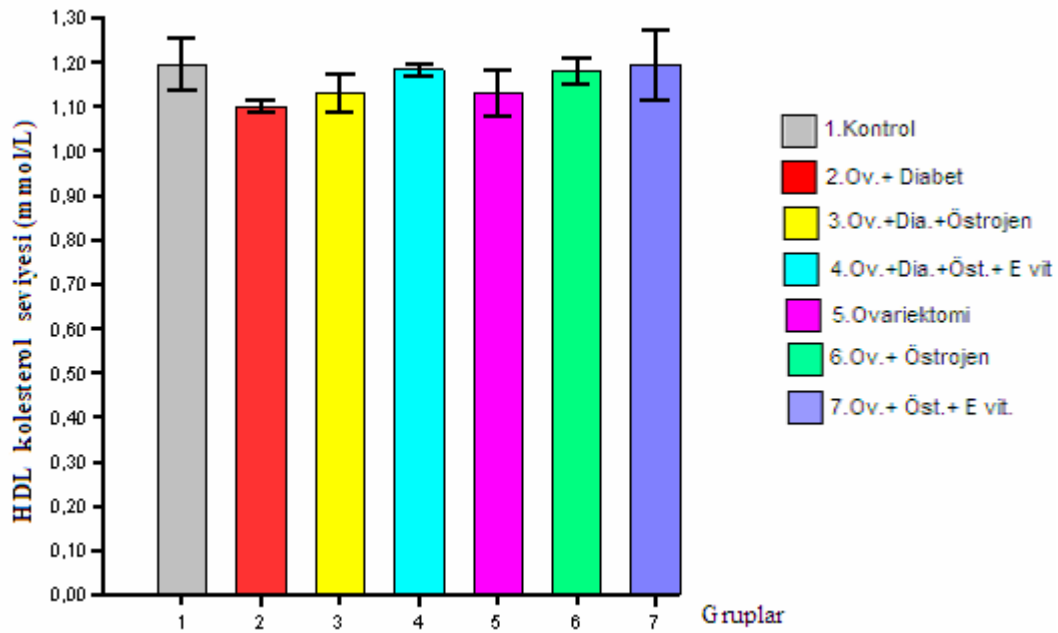


1↔5; $p=0.000$, 2↔3,4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7, $p=0.000$ 5↔6,7; $p=0.014$, $p=0.001$

Şekil 6: Total Kolesterol Seviyesi

5.3. HDL Kolesterol Seviyesi

Kontrol grubu ile 5. grup karşılaştırıldığında 5. grupta HDL seviyesinin anlamlı bir şekilde düşük olduğu ($p=0.000$) gözlemlendi. 2. gruba kıyasla 3 ($p=0.006$) ve 4. ($p=0.000$) grupların HDL seviyesinin arttığı; aynı şekilde 5. grubun da HDL seviyesinin arttığı ($p=0.003$) belirlendi. 3. grup, 4 ve 6. grupları karşılaştırıldığında 4 ve 6. grupların HDL seviyesinin arttığı ($p=0.000$) gözlemlendi. 5. gruba kıyasla 6. grubun HDL seviyesinin arttığı ($p=0.000$), aynı şekilde 7. grubun da HDL seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görülmüştür.

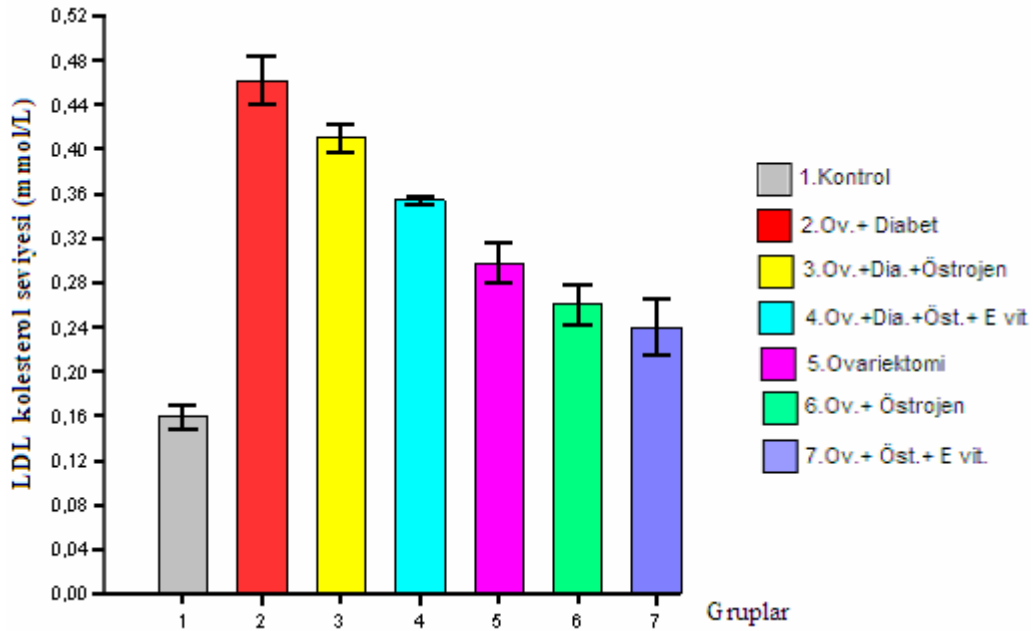


1↔5; $p=0.000$ 2↔3,4,5; $p=0.006$, $p=0.000$, $p=0.003$ 3↔4,6; $p=0.000$ 5↔6,7; $p=0.000$

Şekil 7: HDL Kolesterol Seviyesi

5.4. LDL Kolesterol Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun LDL seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görüldü. 2. grup ile 3. 4 ve 5. grupları kıyasladığımızda bu gruplarda LDL seviyesinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik. 3. gruba kıyasla, 4 ve 6. grupların LDL seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. 4. gruba kıyasla 7. grubun LDL seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 5. gruba kıyasla 6 ($p=0.001$) ve 7. ($p=0.000$) grupların LDL seviyelerinin azaldığı görüldü.

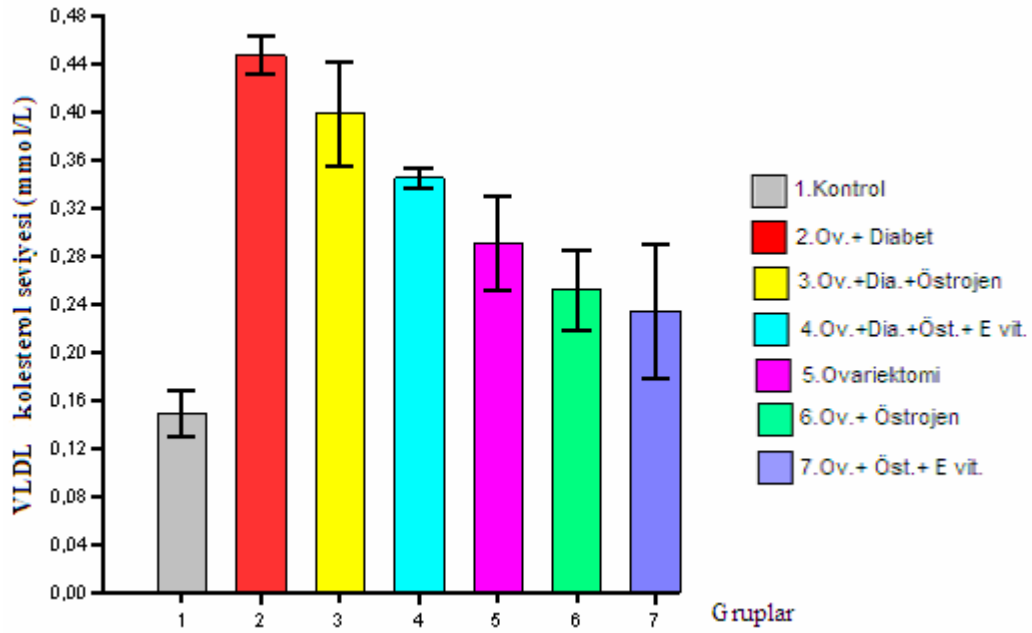


1↔5; $p=0.000$ 2↔3,4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7; $p=0.000$ 5↔6,7; $p=0.001, p=0.000$

Şekil 8: LDL Kolesterol Seviyesi

5.5. VLDL Kolesterol Seviyesi

Kontrol gruba kıyasla 5. grubun VLDL seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görüldü. 2. gruba kıyasla 3, 4 ve 5. grupların VLDL seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 3. gruba kıyasla, 4 ve 6. grupların VLDL seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. 4. gruba kıyasla 7. grubun VLDL seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 5. gruba kıyasla 6 ve 7. grupların VLDL seviyelerinin azaldığı ($p=0.000$) görüldü.

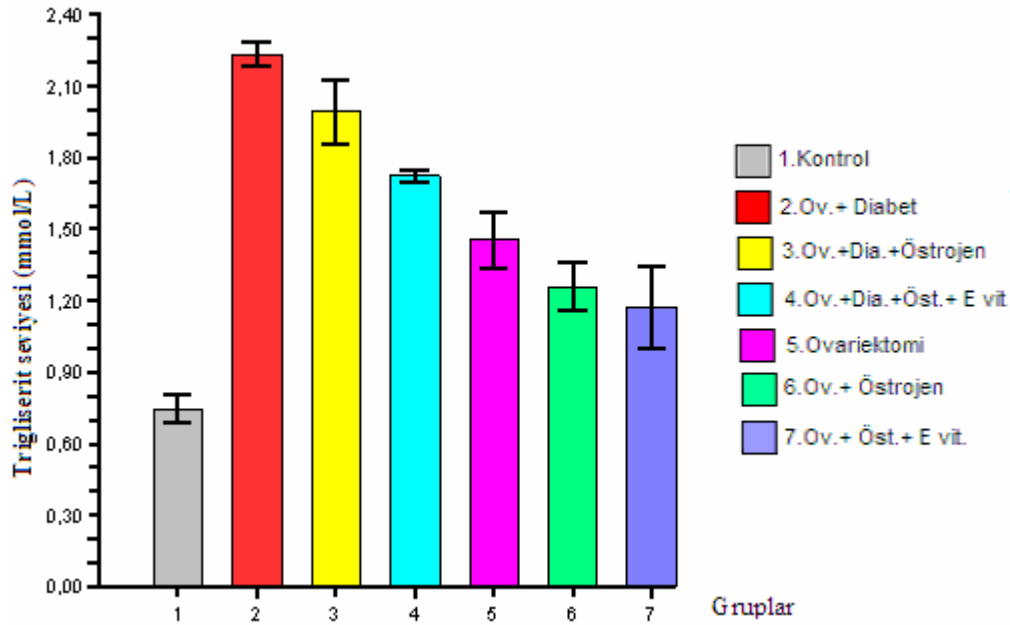


1↔5; $p=0.000$ 2↔3,4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7; $p=0.000$ 5↔6,7; $p=0.000$

Şekil 9: VLDL Kolesterol Seviyesi

5.6. Trigliserit Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun trigliserit seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görüldü. 2. gruba kıyasla 3, 4 ve 5. grupların trigliserit seviyelerinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 3. grupla kıyasladığımızda 4. grubun trigliserit seviyesinin azaldığını ($p=0.000$), aynı şekilde 6. grubun da trigliserit seviyesinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik. 4. gruba kıyasla 7. grubun trigliserit seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 5. grupla kıyasladığımızda 6 ve 7. grupların trigliserit seviyelerinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik.

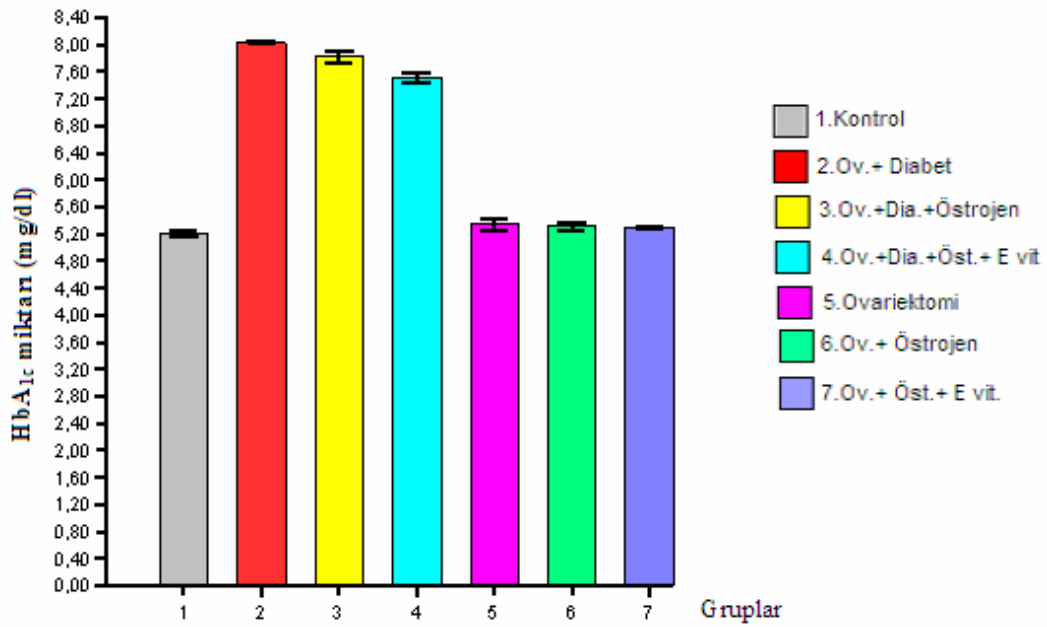


1↔5; $p=0.000$ 2↔3,4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7; $p=0.000$ 5↔6,7; $p=0.000$

Şekil 10: Trigliserit Seviyesi

5.7. HbA_{1c} Miktarı

Grup 2. ile 3, 4 ve 5. gruplar karşılaştırıldığında 3. grupta HbA_{1c} miktarının azaldığı (p=0.000), aynı şekilde 4 ve 5. grupların da HbA_{1c} miktarının azaldığı (p=0.000) görüldü. 3. grup ile 4 ve 6. gruplar kıyaslandığında 4. grupta HbA_{1c} miktarının azaldığı (p=0.000), 6. grubun da HbA_{1c} miktarının azaldığını (p=0.000) belirledik. 4. grup ile 7. grup karşılaştırıldığında 7. grubun HbA_{1c} miktarının azaldığı (p=0.000) gözlenmiştir.

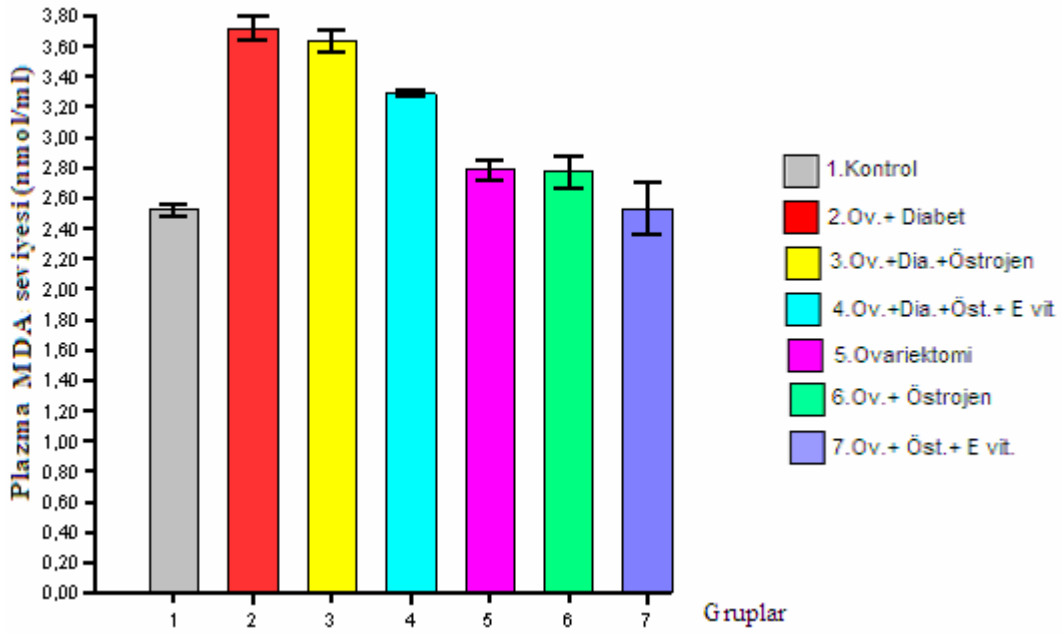


2↔3,4,5; p=0.000 3↔4,6; p=0.000 4↔7; p=0.000

Şekil 11: HbA_{1c} Miktarı

5.8. Plazma Malondialdehit (MDA) Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun plazma MDA seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görüldü. 2. grup ile 4 ve 5. gruplar karşılaştırıldığında 4 ve 5. grupların plazma MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 3. grup ile 4 ve 6. grupları karşılaştırdığımızda 4 ve 6. grupların plazma MDA seviyesinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik. 4. grup ile 7. grup karşılaştırıldığında 7. grubun plazma MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) görüldü. 5. gruba kıyasla 7. grubun plazma MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 6. grup ile 7. grup karşılaştırıldığında 7. grubun plazma MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) görüldü.



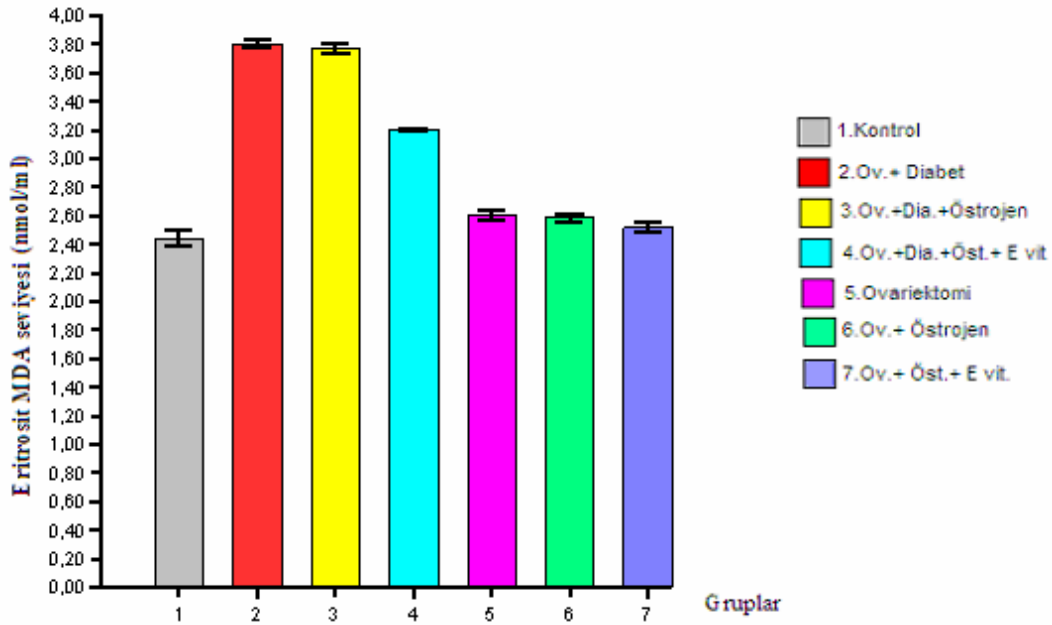
1↔5; $p=0.000$ 2↔4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7; $p=0.000$ 5↔7; $p=0.000$ 6↔7;

$p=0.000$

Şekil 12: Plazma MDA Seviyesi

5.9. Eritrosit Malondialdehit (MDA) Seviyesi

Kontrol grubuna kıyasla 5. grubun eritrosit MDA seviyesinin arttığı ($p=0.000$) görüldü. 2. grup ile 4 ve 5. gruplar karşılaştırıldığında 4 ve 5. grupların eritrosit MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 3. grup ile 4 ve 6. grupları karşılaştırdığımızda 4 ve 6. grupların eritrosit MDA seviyesinin azaldığını ($p=0.000$) belirledik. 4. grup ile 7. grup karşılaştırıldığında 7. grubun eritrosit MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.000$) görüldü. 5. gruba kıyasla 7. grubun eritrosit MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.007$) görülmüştür. 6. grup ile 7. grup karşılaştırıldığında 7. grubun eritrosit MDA seviyesinin azaldığı ($p=0.034$) görüldü.

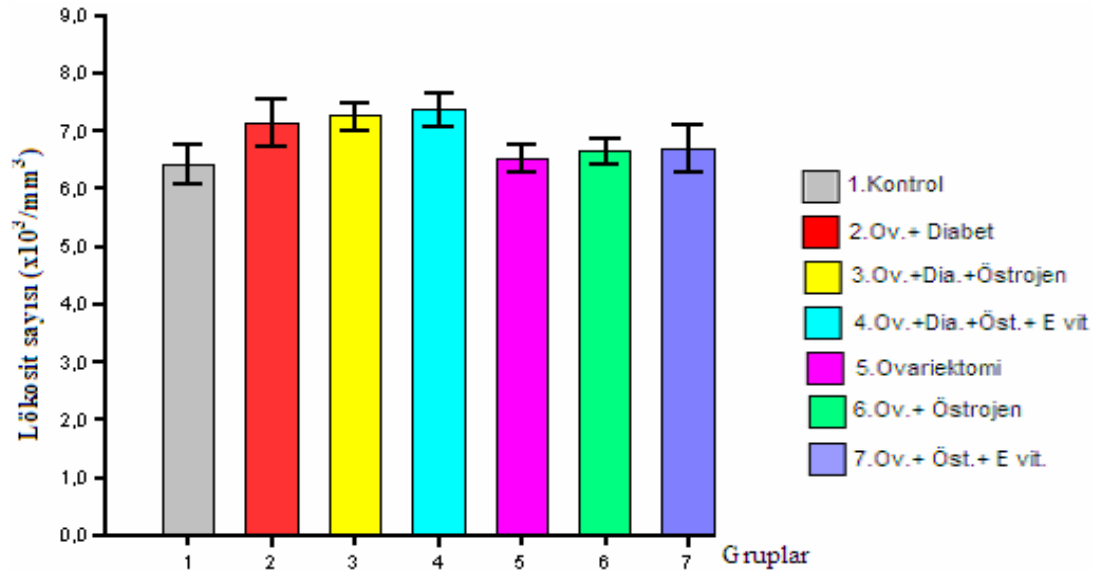


1↔5; $p=0.000$ 2↔4,5; $p=0.000$ 3↔4,6; $p=0.000$ 4↔7; $p=0.000$ 5↔7; $p=0.007$ 6↔7;
 $p=0.034$

Şekil 13: Eritrosit MDA Seviyesi

5.10. Lökosit (WBC) Sayısı

2. grup ile 5. grup karşılaştırıldığında 5. grubun lökosit sayısının azaldığı ($p=0.000$) gözlenmiştir. 3. grup ile 6. grup kıyaslandığında 6. grubun lökosit sayısının azaldığı ($p=0.000$) belirlendi. 4. grup ile 7. grubu kıyasladığımızda 7. grubun lökosit sayısının azaldığını ($p=0.001$) gözlemledik.

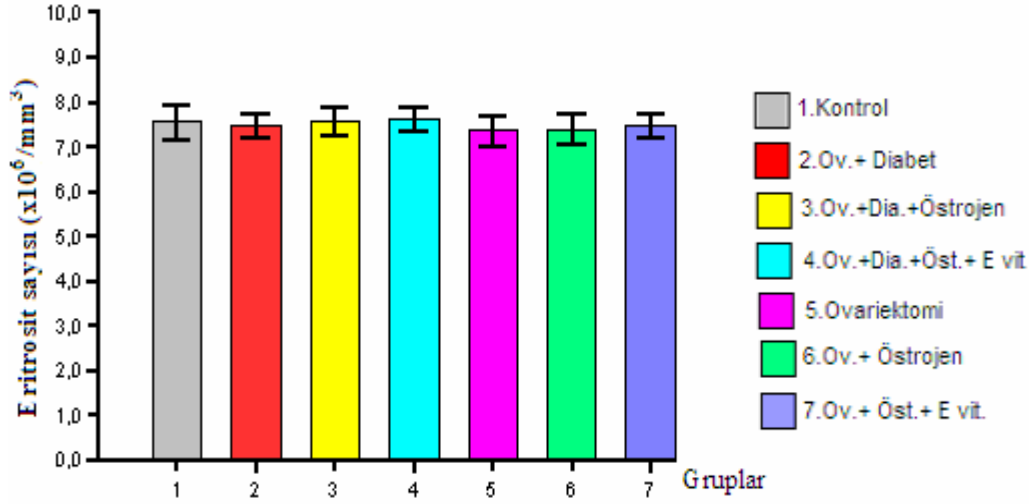


2↔5; $p=0.000$ 3↔6; $p=0.000$ 4↔7, $p=0.001$.

Şekil 14: Lökosit Sayısı

5.11. Eritrosit (RBC) Sayısı

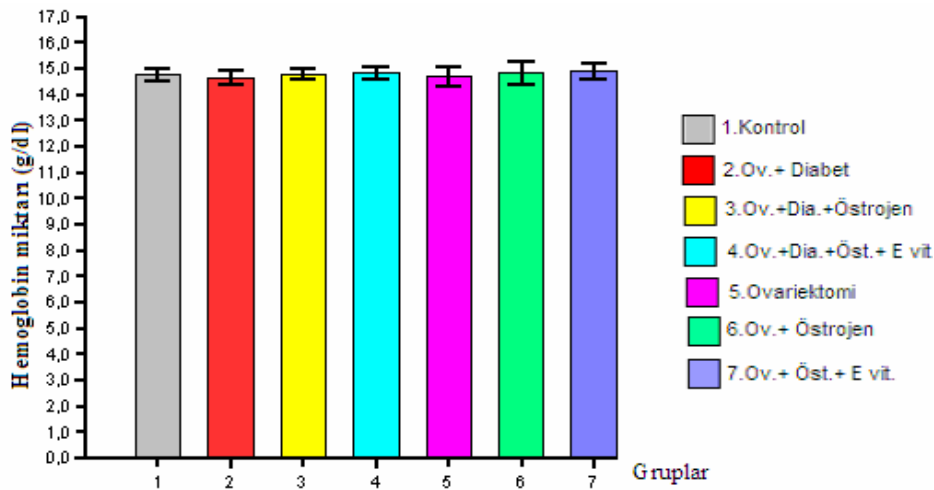
Eritrosit sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.



Şekil 15: Eritrosit Sayısı

5.12. Hemoglobin (Hb) Miktarı

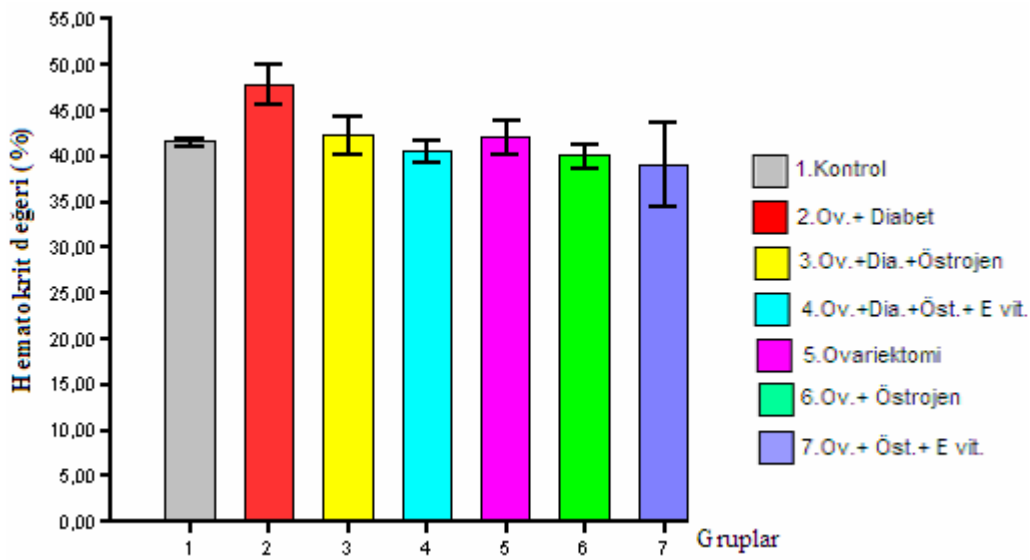
Hemoglobin miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 16: Hemoglobin Miktarı

5.13. Hematokrit (Hct) Değeri

2. grup ile 3, 4 ve 5. gruplar kıyaslandığında bu grupların hematokrit değerlerinin azaldığı (p=0.000) belirlendi. 3. grup ile 4 ve 6. grupları kıyasladığımızda 4. grubun hematokrit değerinin azaldığını (p=0.023), aynı şekilde 6. grubun da hematokrit değerinin azaldığını (p=0.005) belirledik. 5. grup ile 6 ve 7. grupları kıyasladığımızda 6. grubun hematokrit değerinin azaldığı (p=0.007), aynı şekilde 7. grubun da hematokrit değerinin azaldığını (p=0.000) gözlemledik.



2↔3,4,5; p=0.000 3↔4,6; p=0.023, p=0.005 5↔6,7; p=0.007, p=0.000.

Şekil 17: Hematokrit Değeri

	Glikoz (mmol/L)	Total Kolesterol (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	VLDL (mmol/L)	Trigliserit (mmol/L)	HbA _{1c} (mg/dl)	MDA (plazma) (nmol/ml)	MDA (Eritrosit) (nmol/ml)	WBC (10 ³)	RBC (10 ⁶)	Hb (gr/dl)	Hct (%)
Grup:1 Kontrol	4,77±0,13	1,50±0,01	1,20±0,03	0,16±0,01	0,15±0,01	0,75±0,06	5,19±0,03	2,52±0,04	2,44±0,10	6,42±0,35	7,54±0,36	14,7±0,14	41,58±0,32
Grup:2 Ov-Dia.	30,56±0,44	2,00±0,01	1,10±0,00	0,46±0,03	0,45±0,01	2,24±0,05	8,03±0,01	3,72±0,08	3,80±0,06	7,13±0,41	7,46±0,24	14,6±0,16	47,85±1,52
Grup:3 Ov-Dia-Ost	28,14±0,60	1,94±0,02	1,13±0,01	0,41±0,01	0,40±0,02	1,99±0,12	7,82±0,14	3,63±0,06	3,77±0,06	7,24±0,22	7,54±0,32	14,7±0,10	42,27±1,55
Grup:4 Ov-Dia+ Ost-E vit.	26,10±1,42	1,88±0,01	1,18±0,00	0,35±0,00	0,35±0,00	1,73±0,02	7,52±0,16	3,29±0,02	3,20±0,02	7,36±0,29	7,61±0,26	14,8±0,14	40,46±0,90
Grup:5 Ovariokomi	6,37±0,20	1,73±0,02	1,13±0,02	0,30±0,02	0,29±0,02	1,46±0,11	5,23±0,07	2,79±0,06	2,61±0,06	6,51±0,23	7,35±0,35	14,7±0,21	42,10±1,29
Grup:6 Ov.-Ost	6,04±0,25	1,69±0,04	1,18±0,01	0,26±0,02	0,25±0,02	1,26±0,11	5,21±0,05	2,77±0,10	2,59±0,05	6,65±0,21	7,38±0,32	14,8±0,26	40,02±0,95
Grup:7 Ov.-Ost.+ E vit.	5,42±0,14	1,67±0,06	1,19±0,03	0,24±0,03	0,23±0,03	1,17±0,15	5,19±0,01	2,53±0,19	2,52±0,07	6,68±0,40	7,47±0,25	14,8±0,19	39,00±3,28

Tablo 3: Çalışma Grublarına Ait Veriler (X ± SD)

TARTIŞMA

Diabetes mellitusta oluşan kronik komplikasyonların etyopatogenezinde hipergliseminin rol aldığı birçok çalışma ile aydınlatılmıştır (2,49) Ancak hipergliseminin hangi mekanizmalar ile bu etkileri oluşturduğu netlik kazanmamıştır. Bu konuda temel olarak proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu, polioll yolundaki metabolik artış, glikoz otooksidasyonu ve hemodinamik değişiklikler gibi mekanizmalar ele alınmıştır. Bu mekanizmalar sonucu oluşan serbest radikallerin oluşturduğu lipit peroksidasyonu diabete bağlı vasküler hasarın temelini oluşturur (2,49,65,80). Bu vasküler hasarlar kadınların en fazla ölüm nedenleri arasındadır. Özellikle postmenopozal diabetik kadınlar, yüksek LDL ve total kolesterol seviyesi, düşük HDL seviyesi (73), merkezi yağlanma, yüksek glikoz seviyesi, artmış insülin direnci, insülinin sekresyonu ve eliminasyonundaki azalma gibi değişikliklerden dolayı büyük risk taşırlar (2,81). Ayrıca östrojenin, hemostatik faktörler ile damarlar üzerindeki direkt ve indirekt etkilerinin ortadan kalkması, kardiovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir (13). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise, ovariektomi yapılan dişi ratların hepatik ve adrenal hücre içi reaksiyonlarında α -tokoferol seviyesinin azaldığı böylece östrojen ile E vitamini arasında ilişkinin olabileceği belirtilmiştir (60,74). Postmenopozal diabetik hastalarda oksijen kökenli serbest radikallerin kardiovasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda antioksidan savunma mekanizmalarında azalma tesbit edildiğinden E vitamini gibi güçlü antioksidanların bu hastalara verilmesiyle, glikoz ve lipit metabolizmasının düzeltilebileceği belirtilmiştir (13,60,64,65).

Bu nedenle ovariektomize ve diabetik hastalarda östrojen ve E vitamininin lipit peroksidasyon seviyesi, hematolojik değerler, plazma glikoz ve lipit seviyelerine etkilerinin olup olmadığı ve eğer östrojenden kaynaklanan bir etki varsa bunu E vitamininin ne düzeyde etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan literatür taramalarında ovariektomi yapılan ratlarda glikoneogenezin arttığı ve glikojen depolanmasının ise azaldığı bu nedenle plazma glikoz seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir. (81,82). Ayrıca menopozda hipoinsülinemi ve bozulmuş glikoz toleransı bedenin üst kısmında yağ depolanmasına neden olmaktadır (72,81). Çalışmamızın tüm gruplarına ait glikoz değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 5) kontrol grubuna kıyasla ovariektomi yapılmış 5. grubun glikoz seviyesinin anlamlı bir şekilde artması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uyum sağlamaktadır.

Diabetiklere verilen östrojenin, glikoz metabolizmasına yararlı etkileri vardır (36,83,84). Östrojen, hepatik glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesini inhibe etmek suretiyle hepatik glikoz üretimini baskıladığı dolayısıyla plazma glikoz seviyesini azalttığı bildirilmiştir (86,87,88). Ayrıca ratlarda karaciğer, uterus vs. gibi organlarda glikoz alınımını artırdığı (89), beyinde ise GLUT 1 reseptörlerini çoğaltarak glikoz transportunu artırdığı belirtilmiştir (86). Çalışmamızda ovariektomi + diabet oluşturulan 2. grup ile ovariektomi + diabet + östrojen olan 3. grup kıyaslandığında, 3. grupta glikoz seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. Çalışma bulgularımızla benzerlik gösteren bazı çalışmalarda ise, tip 2 diabetli kadınlara hem oral yolla hemde transdermal yolla verilen östrojenin, glikoz seviyesini düzelttiği ve diabete bağlı koroner hastalık riskini önlediği bildirilmiştir (15,87,90).

Yapılan diğer çalışmalarda, diabetik olmayan ovariektomili ratlara uygulanan östrojenin glikojen depolanmasını artırdığı ve glikoneogenezi azalttığı ve bunun sonucu olarak plazma glikoz seviyesini azalttığı bildirimler arasındadır (89,91). Buna karşın östrojenin zayıf da olsa antiinsülin etkisinin olduğu bu nedenle hücrelerin insüline duyarlılığını azaltıp, glikoz kullanımını yavaşlatabileceği belirtilmiştir (13,46). Bu konuyla ilgili diabetik olmayan postmenopozal kadınlarda ve ratlarda yapılan çalışmalarda, gerek oral yolla gerekse transdermal yolla verilen östrojenin plazma glikoz ve insülin seviyesini değiştirmedeği bildirilmiştir (81,87,92,93). Bizim elde ettiğimiz bulgularda ovariektomize 5. grup ile ovariektomize ve östrojen verilen 6. grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu da yukarıdaki bildirimler ile uygunluk arz etmektedir. Buna karşın bulgularımızla paralellik göstermeyen çalışma sonuçları da vardır. Bunun olası nedenleri arasında; kullanılan östrojenler, tür, veriliş dozu, veriliş yolu (oral, parenteral gibi) ve hormonal durum (menopoz, ovariektomi) sayılabilir (13,46). Örneğin; HRT tedavisi gören maymunlarda ve insanlarda glikoz ve insülin seviyesi yalnız östrojen verilenlerle kıyaslandığında yükselmiş olduğu bildirilirken diğer bir çalışmada östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda veya ratlarda glikoz metabolizmasını düzeltmeyip tromboembolik olayları az da olsa artırdığı bildirilmektedir (94,95).

E vitamini hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlediği gibi protein glikozilasyonunu ve oksidatif stresi de azaltır. Ayrıca insülin direncini düzelterek vücudun insüline cevabını artırır (64). Östrojen, aromatik zincirindeki OH gruplarından bir H atomunu, okside olmuş E vitamini radikaline vermesiyle E vitaminini yenileyebilir (96). Ayrıca östrojen, dolaşımda

lipoproteinlerle E vitamininin taşınmasını, dağılımını ve dokuların bunları almasını etkilemesi sonucunda serum, doku ve lipoproteinlerdeki E vitamini konsantrasyonunu artırdığı belirtilmektedir (74,75,76). Çalışmamızda ovariektomili diabetik 2. grup ile ovariektomize + diabet + östrojen + E vitamini olan 4. grubu kıyasladığımızda, 4. gruptaki plazma glikoz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu ($p=0.000$), ovariektomize 5. grup ile ovariektomize + östrojen + E vitamini olan 7. grubu kıyasladığımızda, 7. gruptaki glikoz seviyesinin anlamlı bir şekilde azalmış olması ($p=0.008$) yukarıdaki görüşleri destekler mahiyettedir. Ayrıca diabetik insan ve ratlara sadece E vitamini verilmesiyle kan glikoz seviyesinin azaldığı bir çok bildirimler arasındadır (12,15,40,56,65). Buna karşılık E vitamininin plazma glikoz seviyesini değiştirmedini içeren bildirimler de vardır (66).

Gerek diabet ve gerekse menopoz gibi nedenlerle seviyesi artan total kolesterol, lipoproteinlerin tümünü ifade ettiğinden lipoproteinlerdeki artış ve azalışlar dolaylı olarak total kolesterol seviyesini etkiler. Postmenopozal kadınlarda ve ovariektomi yapılan ratlarda östrojen seviyesindeki önemli derecede azalmadan dolayı total kolesterol düzeylerinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (72,87,97). Çalışmamızın tüm gruplarına ait total kolesterol değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 6), kontrol grubu ile ovariektomili 5. grup kıyaslandığında, 5. grubun total kolesterol seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p=0.000$) görülmüştür.

Diabetiklerde meydana gelen metabolik bozuklukların tamamı dislipidemi denilen lipit anormalliklerini artırır ve dolayısıyla ateroskleroz oluşumunu başlatır. Diabetteki dislipidemi tablosu, total kolesterol, trigliserit, VLDL yüksekliği ile

düşük HDL şeklinde kendini gösterir (2,41). Östrojen, kolesterol sentezinde ilk enzim olan HMG KoA redüktazı inhibe ederek plazma kolesterol seviyesini azaltır (98). Postmenopozal diabetik kadınlara uygulanan ERT tedavisinin total kolesterol seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (15,86). Çalışmamızda ovariektomili diabetik 2. grup ile ilaveten östrojen uyguladığımız 3. grup kıyaslandığında, 3. grupta seviyenin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. Aynı şekilde sadece ovariektomili 5. grup ile ek olarak östrojen uyguladığımız 6. grubu kıyasladığımızda, 6. grubun total kolesterol seviyesinin anlamlı azalması ($p=0.014$) yukarıda verilen literatür bilgileriyle uyum sağlamaktadır. Çalışma sonuçlarımızla uygunluk gösteren diğer çalışmalarda ise postmenopozal kadınlara transdermal veya subkutan yolla verilen östrojenin total kolesterol seviyesini azalttığı bildirilmiştir (3,5,13,15,84,97,99). Yine aynı amaçla yapılan HERS çalışmaları, yaptığımız çalışma sonucunu desteklemektedir (13,48,99).

E vitamini bağırsak mukozasından emilip kolesterol ile şilomikronların yapısına katıldığından, gerek lipoproteinlerin ve gerekse membran lipitlerinin oksidasyonunu önler (45). E vitamini gibi güçlü antioksidanların hem diabet hemde postmenopozal hastalara verilmesiyle lipit metabolizmasının düzeltilebileceği belirtilmiştir. Oral yolla E vitamini verilen ratlarda (100), farelerde (56) plazma total kolesterol seviyesinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara uygulanan E vitamini ile beraber HRT tedavisinin total kolesterol seviyesini azalttığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda ovariektomili diabetik 2. grup ile ilaveten östrojen ve E vitamini uyguladığımız 4. grup kıyaslandığında 4. grubun total kolesterol seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. Aynı şekilde ovariektomili 5. grup ile ilaveten östrojen ve E

vitamini uyguladığımız 7. grubu kıyasladığımızda, 7. grupta total kolesterol seviyesinin anlamlı şekilde azalması ($p=0.001$) yukarıda verilen literatür bilgileriyle uygunluk göstermektedir.

HDL'nin, LDL oksidasyonunu azalttığı ve bu etkisiyle kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkinliğinin olduğu bildirilmektedir (2,10,28,44). Araştırmacılara göre menopoz döneminde LDL ile trigliserit seviyesinin artması, HDL seviyesinin hafif azalmış olması ve bunlara bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkların sıklığı gibi nedenlerin oluşumunda östrojen eksikliği olabileceği ifade edilmektedir (13,73,74,97,98,101). Ayrıca Parini ve ark. ovariectomize yapılmış ratların plazma HDL seviyesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (102). Çalışmamızın tüm gruplarına ait HDL değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 7) kontrol grup ile ovariectomili 5. grubu kıyasladığımızda, 5. grubun HDL seviyesinin anlamlı şekilde azalması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uyusmaktadır.

Diabetik hastalarda, trigliseritlerin artması yanında HDL düşüklüğü aterogenez açısından önemlidir. Zira aterom plak oluşumuna katkısı olan nedenler arasında HDL düzeylerinin düşüklüğü gelir (2,39,41). Diabette HDL'nin glikozillenmesi, HDL reseptörlerine bağlanmasını bozarak kolesterol taşınmasının bozulmasına yol açar. Ayrıca glikozilasyona uğramış HDL, normal HDL'ye göre plazmadan daha çabuk temizlenir olması da kandaki seviyesinin düşmesine neden olur (2,37,98). Huang ve ark. tip 2 diabetik hastalarda plazma HDL seviyesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (103). Çalışmamızda ovariectomili diabetli 2. grup ile ovariectomili 5. grubu kıyasladığımızda, 2. grupta HDL seviyesinin anlamlı bir şekilde azalması ($p=0.003$) yukarıda verilen bilgileri doğrulamaktadır.

Östrojen, karaciğerde HDL'yi taşıyan apoprotein AI (Apo AI)'in hepatik sentezini artırmak, HDL'nin yıkımını sağlayan hepatik lipazın aktivitesini azaltmak suretiyle plazma HDL seviyesini artırdığı belirtilmektedir (43,72,73). Tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara uygulanan östrojen tedavisiyle plazma HDL seviyesinin arttığı bildirilmiştir (85,87). Ayrıca postmenopozal kadınlara uygulanan östrojen tedavisinin plazma HDL seviyesini artırdığı belirtilmektedir (72,83,85,96,98,104). Çalışmamızda ovariectomili diabetli 2. grup ile ek olarak östrojen uygulanan 3. grup kıyaslandığında, 3. grupta HDL seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p=0.006$) görülmüştür. Aynı şekilde ovariectomili 5. grup ile ilaveten östrojen verdiğimiz 6. grubu kıyasladığımızda 6. grupta HDL seviyesinin anlamlı artışı ($p=0.000$) yukarıda verilen literatür bilgileriyle uygunluk arz etmektedir. Çalışma bulgularımızla paralellik göstermeyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; transdermal olarak verilen östrojenlerin HDL seviyesini etkilemediğini bildirmişlerdir (13). Başka bir çalışmada HRT tedavisinin, postmenopozal kadınlarda plazma HDL seviyesini değiştirmedeğini hatta seviyede hafif bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (72).

Östrojen, HDL ve diğer lipoproteinlerdeki E vitamini konsantrasyonunu artırarak HDL ve diğer lipoproteinlerdeki lipitlerin oksidasyonunu inhibe edebilir. (8,105). Çalışma gruplarımızdan ovariectomili 5. grup ile ilaveten E vitamini ve östrojen verdiğimiz 7. grubu kıyasladığımızda, 7. grupta HDL seviyesinin anlamlı artması ($p=0.000$) yukarıdaki verilen bilgiyle uygunluk göstermektedir. Bu konuyu destekleyen çalışmalarda yüksek dozda E vitamini verilen tavşanların HDL seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (12,100).

Gerek diabet ve gerekse menopoz gibi nedenlerle oluşan modifiye LDL (oksidasyon, glikozilasyon vs) endotel hasarın asıl nedenidir. Glikozillenmiş veya oksidasyona uğramış LDL'ler hem dolaşımında hem de makrofajlarda kolesterol esterlerinin artmasına neden olur. Böylece köpük hücre ve ardından arterosklerotik lezyon oluşmuş olur (2,105,106). Postmenopozal kadınlarda ve ovariektomi yapılan ratlarda östrojen seviyesinin önemli derecede düşmesinden dolayı LDL düzeylerinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (13,72,107). Çalışmamızın tüm gruplarına ait LDL değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 8) kontrol grubu ile ovariektomi yapılmış 5. grup kıyaslandığında, 5. grubun LDL seviyesinin anlamlı şekilde arttığı ($p=0.000$) görülmüştür. Diabetik hastaların LDL'sinin diabetik olmayanlara göre daha fazla glikozilasyon ve oksidasyona eğilimli oldukları bildirilmiştir (2,8,20,33,39). LDL'deki apo B100'ün glikozilasyona maruz kalması sonucunda hepatosit reseptörleri tarafından tanınmasının bozulmasına, yarı ömrünün uzamasına ve bu da plazmadaki LDL seviyesinin artmasına neden olur (2,33,37). Plazmada yükselmiş glikozillenmiş LDL, kendi kendisinin oksidatif modifikasyonunu teşvik ederek okside LDL'ye dönüşür. Okside LDL endotel için sitotoksik olduğundan endotel hücre hasarını başlatacak olaylara yol açarak ateroskleroza neden olur (2,56,57,60,64,65). Diabetik kişilerde LDL seviyesinin artmasıyla oksidasyona eğilimin artacağını bildirmişlerdir (8,33,37,43,108). Bu konuyu destekleyen çalışmalarda tip 2 diabetik hastaların plazma LDL seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (2,37,39). Çalışmamızda ovariektomili 5. grup ile kıyaslandığında, ovariektomili ve diabetli 2. grubun LDL seviyesinin anlamlı şekilde artması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle paralellik arz etmektedir. Diabetiklerde bozulmuş lipit metabolizmasını düzenlemek amacıyla tedaviye

yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Östrojenin kullanıldığı çalışmalarda östrojenin etkisiyle ilgili çeşitli görüşler ileri sürmüşlerdir. Bunlardan östrojenin, hepatik lipazı inhibe ettiği böylece VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü azalttığı görüşü, diğeri ise, östrojenin LDL reseptörlerini etkilemek suretiyle reseptör sayısını ve LDL'yi taşıyan proteinlerin sentezini artırdığı görüşüdür (98). Çalışmamızda ovariektomili diabetli 2. grup ile ilaveten östrojen uygulanan 3. grup kıyaslandığında, 3. grubun LDL seviyesindeki anlamlı azalma ($p=0.000$), aynı şekilde sadece ovariektomi yapılmış 5. grup ile ilaveten östrojen uygulanan 6. grup kıyaslandığında, 6. gruptaki LDL seviyesinin anlamlı azaldığı ($p=0.001$) görülmüştür. Bu sonuçlar yukarıda verilen bilgilerle uygunluk göstermektedir. Konuyla uyumlu çalışmalarda hem transdermal hemde oral yolla verilen östrojenin postmenopozal kadınlarda plazma LDL seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (43,46,72,73,109,110).

E vitamini gerek diabette gerekse postmenopozal dönemde LDL'nin oksidatif modifikasyonunu, serbest radikal oluşturmasını ve lipoproteinlerin glikozillenmesini azaltabilir. Huang ve ark. dozu fizyolojik seviyeye yakın östrojen ve E vitamininin LDL oksidasyonunu önlediğini bildirmişlerdir (111). Ayrıca HRT uygulamasıyla, E vitamini gibi antioksidanların seviyesinin yükseldiği böylece LDL oksidasyonunun önlediği bildirilmiştir (75). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda E vitaminini taşıyan LDL'nin oksidasyona dirençli olduğu tesbit edilmiştir (2,56,96,106,107). Çalışmamızda 2. grup ile 4. grubu kıyasladığımızda, 4. grubun LDL seviyesinin anlamlı azalması ($p=0.000$), 5. grup ile 7. grubu kıyasladığımızda, 7. grubun LDL seviyesinin anlamlı azalması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uyumludur. Çalışma bulgularımızı destekleyen başka çalışmalarda E vitamini verilen bireylerin LDL seviyesinde azalma olduğu (12,62), tip 2 diabetli

postmenopozal kadınlara E vitamini ve HRT tedavisiyle (15) veya sadece E vitamini (100–200 IU/gün) verilmesiyle LDL seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (112). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda da yüksek dozda E vitamini verilen tavşanların LDL seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (100).

LDL'nin ön maddesi olan VLDL'nin de kalıcı yüksekliği ateroskleroz gelişiminde önemli bir risktir (2,15). Postmenopozal kadınlarda ve ovariektomi yapılan ratlarda östrojen seviyesindeki önemli azalmadan dolayı VLDL düzeylerinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (13,72,73,98,109). Çalışmamızın tüm gruplarına ait VLDL değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 9) kontrol grubu ile ovariektomi yapılmış 5. grup kıyaslandığında, 5. grubun VLDL seviyesinin anlamlı şekilde arttığı ($p=0.000$) görülmüştür. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, gerek postmenopozal gerekse diabetik kadınlarda VLDL seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (2,72). Özellikle diabetiklerde, VLDL'deki Apo B100'ün glikozillenmesi VLDL'nin hepatik dokular tarafından alınmasını güçleştirdiğinden dolayı dolaşımdaki VLDL'nin seviyesini artırır (2). Çalışmamızda ovariektomili 5. grup ile kıyaslandığında ovariektomili ve diabetli 2. grubun VLDL seviyesinin anlamlı artışı ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle paralellik arz etmektedir.

Postmenopozal ve tip 2 diabetik (15) veya sadece postmenopozal kadınlara (83,98) östrojen uygulanması, VLDL seviyesini azaltmıştır. Çalışmamızda ovariektomili diabet oluşturulmuş 2. grup ile ilaveten östrojen uygulanan 3. grup kıyaslandığında, 3. grubun VLDL seviyesinin anlamlı azaldığı ($p=0.000$), aynı şekilde sadece ovariektomi yapılmış 5. grup ile ovariektomili östrojen uygulanan 6. grup kıyaslandığında, VLDL seviyesinin anlamlı azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. Bu sonuç yukarıda verilen bilgilerle uygunluk göstermektedir.

Postmenopozal diabetiklerde E vitamini verilmek suretiyle VLDL'nin glikozilasyon ve oksidasyonunu önlemek ve plazmada artmış VLDL'yi normal seviyeye döndürmek için yapılan çalışmalarda E vitamini verilen kişilerin plazma VLDL seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (62). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda ise yüksek dozda E vitamini verilen tavşanların VLDL seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (100). Çalışmamızda 2. grup ile 4. grup kıyaslandığında, 4. grupta VLDL seviyesinin anlamlı azalması ($p=0.000$), 5. grup ile 7. grup kıyaslandığında, 7. grubun VLDL seviyesinin anlamlı azalması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uyum göstermektedir.

Endotel hücreleri üzerinde bulunan lipoprotein lipaz, trigliseritleri hidrolize ederek yağ asitlerinin dokulara geçişini sağlar. Lipoprotein lipaz enziminin inaktivasyonu, trigliseritlerin plazmada birikmesine neden olur. Literatür bildirimlerinde östrojen hormonunun lipoprotein lipaz aktivitesini artırdığı göz önüne alınırsa postmenopozal kadınlarda ve ovariectomize ratlarda östrojen seviyesinin önemli derecede azalması plazma trigliserit seviyesini artırmış olabilir (10). Konuyla ilgili çalışmalarda ovariectomili ratlarda (113) ve postmenopozal kadınlarda östrojen seviyesinin azalmasından dolayı trigliserit seviyesinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (13,72,87). Çalışmamızın tüm gruplarına ait trigliserit değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 10) kontrol grubu ile ovariectomi yapılmış 5. grup kıyaslandığında, 5. grubun trigliserit seviyesinin anlamlı şekilde arttığı ($p=0.000$) görülmüştür.

Diabetik hastalarda insülin eksikliğinden dolayı yağ dokusundaki hormona duyarlı lipaz aktivitesiyle fazla miktarda serbest hale geçen yağ asitleri karaciğere gelerek trigliserite dönüşür. Trigliseritler karaciğerden VLDL olarak fazla miktarda

dolaşıma verilir. İnsülin eksikliği, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak VLDL ve şilomikron katabolizmasını yavaşlatır. Böylece kanda trigliseritten zengin lipoproteinlerden dolayı plazma trigliserit seviyesi yükselir (2,37,39). Çalışmamızda ovariektomili diabetik olan 2. grup ile 5. grubu kıyasladığımızda, 2. grubun trigliserit seviyesinin anlamlı şekilde artması ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uyum içerisindedir. Başka çalışma sonuçlarına göre, diabetik hastalarda trigliserit seviyesi ile serbest yağ asitleri oranı yüksektir (15,84,108). Diabetik kadınlarda artan trigliserit seviyesini en aza indirmek için yapılan çalışmalarda gerek oral yolla gerekse transdermal yolla uygulanan östrojenin kadınların serum trigliserit seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (43,99). Diabetiklerde insülin eksikliğinden dolayı bozulmuş glisemik kontrolü düzeltmede östrojenin etkili olduğu ve lipoproteinden zengin trigliserit seviyesini düzelttiği bildirilmiştir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlara transdermal yolla verilen östrojenin, dolaşımda artmış trigliserit seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (42,43,72,85,113). Çalışmamızda ovariektomili diabet oluşturulmuş 2. grup ile ilaveten östrojen uygulanan 3. grup kıyaslandığında, 3. grubun trigliserit seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.000$) görülmüştür. Aynı şekilde sadece ovariektomi yapılmış 5. grup ile ovariektomili östrojen uygulanan 6. grup kıyaslandığında, 6. grubun trigliserit seviyesinde anlamlı azalma ($p=0.000$) olmuştur. Bu sonuç yukarıda verilen literatür bildirimleri ile uygunluk göstermektedir. Değişik yaşlarda olan kişilerde artmış plazma lipit düzeyini normal seviyeye getirmek için E vitamini uygulanmasının plazma trigliserit seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (62). Diabetiklerde yapılan çalışmalarda ise tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara E vitamini (57) veya HRT beraber uygulandığında plazma trigliserit seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir

(15). Tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara E vitamini (100–200 IU/gün) uygulanmasının plazma trigliserit seviyesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (112). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda ise E vitamini verilen tavşanların trigliserit seviyesinde anlamlı şekilde azalma olduğu bildirilmiştir (12). Bulduğumuz sonuçlarla yukarıdaki literatür bildirimleri uygunluk göstermektedir. Buna karşın oral östrojen kullanımının serum trigliserit seviyesinde hafif bir artışa neden olduğu, bu artışın ilk geçiş etkisine bağlı olabileceği ve transdermal östrojen kullanımında böyle bir artışın olmadığı bildirilmiştir (43).

Hipergliseminin şiddeti ve süresi artarsa glikozillenmenin şiddeti de artmaktadır. Diabetiklerde, hemoglobinde oluşan glikozilasyon, hemoglobinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. HbA_{1c}'nin oksijene olan affinitesi, HbA'dan daha fazla hale gelir. Oksijene ilgisi yüksek olan HbA_{1c} miktarının artması doku hipoksisine yol açar. Glikozillenmiş hemoglobin miktarının artması eritrosit esnekliğinde ve yaşam süresinde azalmaya, lökosit adheransının azalmasına trombosit agregasyonunda artışa ve sedimentasyon hızının artışına neden olur. Ayrıca HbA_{1c} miktarının artışına bağlı olarak retinopati ve kapiller bazal membran kalınlaşmasında olabileceği belirtilmiştir (2). Yapılan çalışmalarda tip 1 diabetli hastalarda glikozillenmiş hemoglobin miktarının arttığını bildirmişlerdir (36,87). Çalışmamızın tüm gruplarına ait HbA_{1c} değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 11) ovariektomili 5. grup ile kıyaslandığında, ovariektomili ve diabetli 2. grubun HbA_{1c} miktarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artması (p=0.000) yukarıda verilen bilgilerle uyum sağlamaktadır. Dolaşımda artan glikozun uzaklaştırılması ve glikozillenmenin şiddetinin azaltılması amacıyla kullanılan östrojenlerin, gerek hepatik glikoz üretimini azaltıp, gerekse hepatik glikoz alımını artırması ayrıca

insülin duyarlılığını düzeltmesi nedeniyle glisemik kontrol üzerine yararlı etkileri olabileceği düşünülebilir. Bu konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalarda tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara (36,87) 6 hafta süreyle 2 mg 17- β estradiol verilmesi sonucu HbA_{1c} miktarının azaldığı bildirilmiştir (73). Çalışmamızda ovariektomi ve diabet oluşturulmuş 2. grup ile ilaveten östrojen uygulanan 3. grubu kıyasladığımızda 3. grubun HbA_{1c} miktarının anlamlı şekilde azaldığı (p=0.000) görülmüştür.

E vitamini gibi antioksidanlar diabetiklerde enzimatik olmayan glikozillenmenin ilk aşaması olan maillard reaksiyonunu engelleyerek proteinlerin glikozillenmesini azaltır (114). Östrojenin, serum α -tokoferol seviyesi ile karaciğerdeki α -tokoferol konsantrasyonunu artırdığı göz önüne alındığında ikisinin beraber kullanılması daha fazla yarar sağlayabileceği düşüncesiyle yaptığımız çalışmada ovariektomili diabet oluşturulmuş 2. grup ile ilaveten östrojen ve E vitamini birlikte uygulanan 4. grup kıyaslandığında, 4. grubun HbA_{1c} miktarının anlamlı şekilde azalmış (p=0.000) olması, düşüncemizi doğrular niteliktedir. Bu konuyu destekleyen çalışmalarda tip 2 diabetli postmenopozal kadınlara E vitamini ve HRT (15) veya sadece ERT (115) veya sadece E vitamini (100–200 IU/gün) tedavisiyle (112) plazma HbA_{1c} miktarının azaldığı bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda her gün diyete E vitamini (800 mg) katılan diabetik hastaların glikozillenmiş hemoglobin seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (11,26).

Diabetik olmayanların HbA_{1c} miktarındaki artış diabetiklerle kıyaslandığında fazla bir önem taşımaz. Çalışmamızda kontrol grubu ile 5. grup, 6. grup ile 7. grup kıyaslandığında, HbA_{1c} miktarı açısından istatistiksel anlamda bir farklılık taşımadığı gözlenmiştir.

Diabet gibi hastalıklar ve menopoz gibi fizyolojik durumda oluşan serbest radikaller özellikle diabette, damar duvarında ve plazmada bulunan proteinlerin glikozilasyonu ve monositlerin otooksidasyonu sonucu radikal oluşumu artar (20,31). Özellikle artan alkoksi ve peroksi radikalleri yüksek reaktivitelerinden dolayı membran çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) saldırarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar (29,98,101). Bu şekilde oluşan lipit peroksiditleri kolaylıkla yıkılarak malondialdehit (MDA) gibi çok toksik sekonder aldehit ürünlerine dönüşürler (49). MDA seviyesinin artışı, peroksidasyona uğrayan membranların çokluğunu ve hasara uğrayan hücrelerin yaygınlığını gösterir. (18). MDA, diğer lipoproteinleri olumsuz etkilediği gibi özellikle LDL'de bulunan Apo B 100'de değişikliğe yol açarak membran reseptörü tarafından tanınmamasına ve aterojenik hale dönüşmesine neden olur (2,19). Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlarda MDA seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (98). Çalışmamızın tüm gruplarına ait plazma ve eritrosit MDA değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 12,13) kontrol gruba kıyasla, 5. grubun plazma ve eritrosit MDA seviyelerindeki anlamlı artış ($p=0.000$) yukarıda verilen bilgilerle uygunluk göstermektedir. Yapılan çalışmalarda diabetik hastalarda plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (29,40). Çalışmamızda ovariektomi ve diabetli 2. grup ile sadece ovariektomili 5. grup kıyaslandığında, 2. grubun plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı artması ($p=0.000$) menopozda artmış MDA seviyelerinin diabetle beraber daha fazla artmış olması diabetin bir etkisi olarak düşünülebilir. Postmenopozal kadınlara verilen östrojen ile plazma ve eritrosit MDA seviyesinin değişmediği bildirilmiştir (98). Çalışmamızda ovariektomili diabet oluşturulmuş 2.

grup ile diabetli östrojen uygulanan 3. grup kıyaslandığında, ayrıca ovariektomili 5. grup ile ovariektomili östrojen uygulanan 6. grup kıyaslandığında, plazma ve eritrosit MDA seviyelerinde istatistiksel anlamda bir fark gözlenmemiştir.

E vitamini, hidrojen protonları ile alkoksi ve peroksi radikalleri gibi serbest radikalleri doyurup bu radikallerin aktivitesini azaltarak membran ve lipoproteinlerdeki lipit peroksidasyonunu önler (11,60). Östrojenin yüksek seyrettiği menstrual siklus döneminde, E vitamini gibi antioksidant seviyelerinin yüksek olması östrojen etkisine bağlı olabileceği bildirilmiştir (116). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlara transdermal östrojenin verilmesi E vitamini konsantrasyonunu artırdığı bundan dolayı plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (40,117). Tip 2 diabetik postmenopozal E vitamini ile beraber HRT uygulaması (15), postmenopozal kadınlara yalnız E vitamini (100–200 IU/gün) uygulanması (112), ve yalnız HRT uygulanması plazma ve eritrosit MDA seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (16,119). Ayrıca E vitamini verilen tip 1 diabetli hastaların plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin azalmış olduğu (23,118), diğer bir çalışmada ise tavşanlara verilen E vitamini ile plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin azaldığı bildirilmektedir (100). Çalışmamızda ovariektomili diabet oluşturulmuş 2. grup ile 4. grup, ovariektomili 5. grup ile 7. grup kıyaslandığında, 4. ve 7. grupların plazma ve eritrosit MDA seviyelerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.000$), ($p=0.007$) görülmüştür. Bu sonuçlar yukarıdaki literatür bildirimleri ile uygunluk göstermektedir.

Lökositler, vücudun savunma sistemini oluşturan ve enfeksiyonlarda sayıları artan kan hücreleridir. Diabetik hastalarda yüksek kan glikoz seviyesi ve insülin yetmezliği bazı mikroorganizmaların üremesini ve enfeksiyonların şiddetini artırır.

Bu durum lökositlerin artışına neden olur. Bu konuyla ilgili Choi ve ark. yaptıkları çalışmada, glikoz tolerans bozukluğuna sahip kadınların lökosit sayılarında artış olduğunu belirlemişlerdir (120). Çalışmamızın tüm gruplarına ait lökosit sayıları incelendiğinde (tablo 3, şekil 14) ovariektomili 5. gruba kıyasla, ovariektomi + diabetli 2. grubun lökosit sayısındaki artış, istatistiksel açıdan anlamlı bulunması ($p=0.000$) yukarıdaki bilgileri destekler niteliktedir. Normale göre menopozlu kadınların lökosit sayıları açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (15). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda örneğin ineklerin östrüs siklusunun farklı dönemleri boyunca yapılan karşılaştırmada lökosit sayısında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı belirtilmiştir (71). Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyasladığımız 5. grubun plazma lökosit sayısındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Östrojenin lökositlerin fagositik aktivitelerini artırdığını ayrıca östrojen verilen balıkların lenfosit sayısının arttığını bildirmişlerdir (70). Ayrıca postmenopozal kadınlara uygulanan HRT tedavisi ile lökosit sayısındaki artmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda 2. grup ile kıyasladığımız 3. grubun lökosit sayısındaki artış, 5. grup ile kıyasladığımız 6. grubun lökosit sayısındaki artışında istatistiksel anlamda bir fark gözlenmemiştir.

E vitamini, immun sistem hücrelerin fonksiyonu için önemlidir. Son zamanlarda E vitamininin interlökin-2'yi artırmak, prostaglandin E₂'yi azaltmak suretiyle antikor ve T hücrelerinin üretimini artırdığını, ayrıca araşidonik asit yoluyla oluşan serbest radikallerin neden olduğu lenfosit oksidasyonu, E vitamini tarafından engellendiği ve sayılarının arttığını bildirmişlerdir (121,122). Ayrıca E vitamini fagositoz sırasında makrofaj ve nötrofillerdeki respiratory burst yoluyla

üretilen serbest radikallerin oksidatif etkisinden fagositik hücreleri koruyarak WBC sayısını ve fagositozisi artırdığı bildirilmiştir (61). Ratlara 6 gün süreyle 5 mg intraperitoneal E vitamini enjeksiyonunun periton boşluğunda bulunan ve çoğunluğunu makrofajların oluşturduğu lökosit sayısında önemli bir artış olduğunu belirtmişlerdir (12,60,61). Diabetik postmenopozal kadınlara E vitamini ve HRT tedavisiyle lökosit sayısındaki artma istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda 2. grup ile 4. grup, 5. grup ile 7. grup kıyaslandığında lökosit sayısındaki artma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç yukarıdaki literatür bildirimleriyle paralellik arz etmektedir.

Diabetik hastalarda glikozillenmeden dolayı oluşmuş AGE, eritrosit membran proteinlerine geriye dönüşümsüz olarak bağlanır. Sonuçta membran fosfolipitlerinin asimetrik kaybına neden olur. Bu anormal eritrositler vasküler endotelyuma bağlanarak vasküler komplikasyonlara neden olabilirler. Anormal eritrositler dalak gibi organlar tarafından dolaşımdan elimine edilir. Ancak bu durum eritrosit sayısında azalmaya neden olmadığı gibi, hematokrit ve hemoglobin miktarını da istatistiksel anlamda değiştirmemiştir (123). Menopozdaki kadınlarda eritrosit sayıları ve hemoglobin miktarları bakımından istatistiksel anlamda bir fark olmadığı bildirilmiştir (15). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda örneğin ineklerin östrüs siklusunun farklı dönemleri boyunca yapılan karşılaştırmada eritrosit sayısında ve hemoglobin miktarında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı bildirilmiştir (71). Postmenopozal kadınlara uygulanan HRT tedavisi ile eritrosit sayısındaki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı (15), ayrıca Çay ve ark. yaptıkları çalışmada E vitamini ve selenyum verilen ratların (22), Leonart ve ark.

ekzogen olarak E vitamini (2.1 mg/100 ml) verilen insanların eritrosit sayılarında istatistiksel anlamda hiçbir farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir (124). Çalışmamızın tüm gruplarına ait eritrosit sayıları ve hemoglobin miktarları incelendiğinde (tablo 3, şekil 15,16) grupları kendi aralarında kıyasladığımızda eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yukarıdaki literatür bildirimleri çalışma bulgularımızı destekler niteliktedir. Buna karşın, Östrojenin kemik iliğinde eritropoezi inhibe ettiği, insan ve balık eritrositlerindeki hemoglobin sentezini ve eritrosit sayısını azalttığını bildirmişlerdir. (70,125), E vitamini ise eritropoezi stimüle ettiği ve hemoglobin miktarını artırdığını bildirilmektedirler (126,127).

Hematokrit değer plazma hacmine, eritrositin şekil ve büyüklüğüne bağlı olduğu göz önüne alındığında kan sıvısının azaldığı durumlarda hematokrit değer artar (128) Diabetik hastalıklarda idrarla fazla su kaybına, glikozillenme ve oksidasyon nedeniyle eritrosit ve diğer şekilli elamanların şekil ve büyüklüklerinin etkilenmesine bağlı olarak hematokrit değer artar. Bu konuyla ilgili çalışmalarda yüksek hematokrit seviyesine sahip kişilerin koroner kalp hastalığına yakalanma riskinin arttığı, hematokritteki bu artışın nedenlerinden biride diabet olduğu bildirilmiştir (129,130). Choi ve ark. yaptıkları çalışmada glikoz toleransı bozulan diabetik kadınların hematokrit değerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir (120). Çalışmamızda tüm gruplarına ait hematokrit değerleri incelendiğinde (tablo 3, şekil 17) ovariektomili 5. grup ile kıyaslandığında, ovariektomili ve diabetli 2. grubun hematokrit değer artışının, istatistiksel olarak anlamlı olması ($p=0.000$) diabetin etkisine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu durum yukarıdaki bildirimlerle benzerlik göstermektedir.

Östrojenin kemik iliğinde eritropoezi inhibe ettiği böylece eritrosit sayısını ve hemoglobin miktarını azalttığı (125,130) ve buna bağlı hematokrit değerini azalacağı düşünülebilir. Yaptığımız çalışmada 2. grup ile 3. grup, 5. grup ile 6. grup kıyaslandığında, 3. ve 6. grupların hematokrit değerindeki azalma ($p=0.000$), ($p=0.007$) konuyla ilgili bildirimlerle paralellik arz etmektedir. Debate ve ark. yaptıkları çalışmada postmenopozal kadınlara HRT tedavisiyle plazma viskozitesi, hematokrit ve fibrinojen miktarının azaldığını belirtmişlerdir (126). Ayrıca östrojen seviyesinin azaldığı menopoz döneminde plazma viskozitesi, hematokrit ve fibrinojen miktarının arttığı buna bağlı olarak KKH yakalanma riskinin fazla olduğu bildirilmiştir (126,131). Bulgularımızla paralellik arz etmeyen çalışmalarda ise sağlıklı kadınlarda endojen östrojenin (17- β estradiol) menstrual siklus boyunca hemoglobin ve hematokrit seviyesi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (132). Ayrıca ekzojen olarak (oral) östrojen tedavisi gören genç kadınların tedavi görmeyenlere kıyasla yüksek kan viskozitesi ve artmış fibrinojenden dolayı hematokrit seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (133,134). Diğer bir çalışmada ineklerin östrüs siklusunun farklı dönemlerindeki hematokrit değerlerinin istatistiksel anlamda bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (71).

Ilavazhagan ve ark. yaptıkları çalışmalarda E vitaminin, hipoksik ratların artmış hematokrit ve hemoglobin seviyesi ile bozulmuş eritrosit şeklini normale getirdiğini bildirmişlerdir (127). Östrojenin gerek serum gerekse diğer dokularda E vitamini konsantrasyonunu artırması ikisinin birlikte verilmesi daha etkili olabilir düşüncesiyle, yaptığımız çalışmada ovariektomi ve diabetli 2. grup ile ek olarak östrojen ve E vitamini uygulanan 4. grup, ovariektomili 5. grup ile ilaveten östrojen ve E vitamini uygulanan 7. grup kıyaslandığında, 4. ve 7. grupların hematokrit

miktarlarındaki azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.000$) bulunması düşüncemizi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, ovariektomi sonrasında tüm gruplara ait kan glikozu, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit ve plazma ve eritrosit MDA seviyelerindeki artışın diabetin etkisiyle daha da artmış olduğunu belirledik. Bunlara ilaveten HDL seviyesinin azalmış, HbA_{1c} miktarında artmış olduğunu gördük. Ovariektominin ve diabetin bu olumsuz etkilerine karşı östrojenin plazma glikoz, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit seviyelerini ve HbA_{1c} miktarını azaltmış, HDL seviyesini artırmış ancak, östrojen uygulanan grupların plazma ve eritrosit MDA seviyelerinde istatistiksel anlamda bir fark bulunmadığını tespit ettik. Ovariektomize ve diabetik veya sadece ovariektomize ratlara östrojen uygulanması ve postmenopozal diabetik veya sadece postmenopozal hastalara östrojen tedavisinin gerek lipit profiline gerekse karbonhidrat metabolizmasına yararlı olabileceği söylenebilir. Östrojenin bu olumlu etkisine E vitaminin de katkı sağladığını ve östrojen ile birlikte E vitamini uyguladığımızda yukarıda bahsi geçen parametrelerin daha iyiye gittiğini, böylece östrojen ile E vitaminin birlikte kullanılmasının ovariektomize diabetik ratlara ve postmenopozal diabetik hastalara daha yararlı olabileceği kanısındayız.

Ovariektomize ve diabetik ratlarda eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarının istatistiksel anlamda bir fark gözlenmediğini tespit ettik. Ancak bu ratlarda, diabetin etkisine bağlı olarak hematokrit değer ve lökosit sayısında artış olduğunu gözlemledik. Diabete bağlı bu olumsuz kan tablosunun, östrojen ve E vitaminin birlikte kullanılmasıyla düzeldiğini belirledik.

Ateroskleroz, dünyada ve Türkiye'de morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Ateroskleroz oluşununun nedenleri arasında; menoz ve özellikle diabetin olduğu dikkate alındığında, çalışmamız sonuçlarına göre östrojen veya östrojen ile birlikte E vitamini uygulaması, ateroskleroz riskinin azalmasında etkili olabileceği söylenbilir.

7. KAYNAKLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH. (1998). Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Care*. Vol.21: 1414-1431.
2. Yenigün M, Altuntaş Y. (2001). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2. Baskı, İstanbul.
3. Brian L. Mealey & Alan J. Moritz. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology*. Vol. 32: 59-81.
4. Pineda MH, Dooley MP. (2003). McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction Fifth Edition. 5: 158-160.
5. Yılmaz B. (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Ankara.
6. Özdin M. (2003). Koroner Kalp Hastalıkları ve Çeşitli Risk Faktörlerini Taşıyan Bireylerde Paraoksonaz 1 Aktiviteleri ve Fenotiplerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Elazığ.
7. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J. (1999). Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 24:159(10):1077-1080.
8. Robert S. Robenson*. (2004). Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 173: 1-12.
9. Basu TK, Temple NJ & Garg ML. (1999). Antioxidants in human health and disease. CABI Publishing.
10. Aydılek N. (2002). Testeron ve E vitaminin tavşanlarda bazı pıhtılaşma faktörleri lipit peroksidasyonu ve lipit değerleri üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Elazığ.
11. DRI (Dietary Reference Intakes) for vitamin C, vitamin E, selenium, and Carotenoids. National Academy Press Washington, D.C.
12. Çay M., Nazıroğlu M. (2000). Effects of Intraperitoneally - Administered Vitamin E and Selenium on the Blood Biochemical and Haematological Parameters Rats. *Cell Biochem*. 17. 143-148 (1999).
13. Ertüngealp E., Seyisoğlu H. (2000) Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul.
14. Ayres S, Tang MTR. (1996). Estradiol – 17 β as an antioxidant: Some distinct features when compared with common fat – soluble antioxidants. *J. Lab Clin Med*. 128: 367 – 375.
15. Nazıroğlu M, Şimşek M, Şimşek H, Aydılek N, Özcan Z, Atılğan R. (2004). The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidant levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 344 63-71.

- 16.** Bureau I et al. No Antioxidant Effects of Combined HRT on LDL Oxidizability and Oxidative Stress Biomarkers in Treated Post-Menopausal Women. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 21, No.4, 333–338.
- 17.** Koloğlu S. (1996). *Endokrinoloji Temel ve Klinik Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 1. Baskı Ankara.*
- 18.** Ataş M. (1998). Diabetik Ratlarda Retina Lipit Peroksidasyonu üzerine Melatoninin Etkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Elazığ.
- 19.** Erçel E. (1999). Deneysel Diabette E Vitaminin İnsülin Gereksimine ve Oksidatif Durumlar Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Elazığ.
- 20.** Akkuş İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- 21.** El –Missiry MA. (1999). Enhanced testicular antioxidant system by ascorbic acid in alloxan diabetic rats. *Comp Biochem Physiol. C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 124(3):233–237.
- 22.** Çay M, Nazıroğlu M. (1999). Effects of intraperitoneal-administered vitamin E and selenium on the blood biochemical and haematological parameters in rats. *Cell Biochem Funct.* 17(2):143–148.
- 23.** Nazıroğlu M, Dilsiz N, Çay M. (1999). Protective Role of Intraperitoneally Administered Vitamins C, and E and Selenium on the Levels of Lipid Peroxidation in the Lens of Rats Made Diabetic with Streptozotocin. *Biol Trace Elem Res.* Vol 70:223-232.
- 24.** Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordentde A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G. (1997). Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes.* 46(11):1853-1858
- 25.** Çay M, Nazıroğlu M, Şimşek H, Aydılek N, Aksakal M, Demirci M. (2001). Effects of intraperitoneally administered vitamin C on antioxidative defense mechanism in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Res Exp Med.* 200(3):205-13.
- 26.** Nessar A. (2005). Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 67:3–21.
- 27.** Üstündağ B. (1996). Deneysel Diabetes Mellitus oluşturulmuş Ratlarda Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin İncelenmesi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Elazığ.
- 28.** Guyton A.C. MD. And hall , J.E. (1996-Ekim) *Tıbbi Fizyoloji.* 9. Baskı Editör: Çavuşoğlu, H. (W.B.Saunders Company). Yüce Yayım. Nobel Tıp Kitabevi. Bölüm 2,78:16,971-83.
- 29.** Gil-del Valle et al. (2005). Altered redox status in patients with Diabetes Mellitus type I. *Pharmacological Research.* 1-6.
- 30.** Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 19(3):257–264.
- 31.** K Komosinska-Vassev et.al. (2004). Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and clinical Practice.* 1-10

32. Üstündağ B, Çay M, Özeran İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. (1998). Angiotensin Converting Enzyme Activity in the Serum, Lung, Liver and Kidney in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats and Diabetic Nephropathy Tr. J. of Medical Sciences. 28:231-238.
33. Jenkins AJ et al. (2004). In Vivo Glycated Low-Density Lipoprotein Is Not More Susceptible to Oxidation Than Nonglycated Low-Density Lipoprotein in Type 1 Diabetes. *Metabolism*, Vol 53:969-976.
34. Brownlee M. (1991). Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med*. 42:159–66.
35. Brownlee M, Vlassara H and Cerami A. (1984). Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 101(4):527–37.
36. Okada M et al. (2003). Effects of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy on HbA_{1c} Levels. *Diabetes Care* 26:1088-1092.
37. Kaseta JR et al. (1999). Cardiovascular Disease in the Diabetic Woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol.84:No.6 1835-1838.
38. Patel ST et al. (1984). Serum lipids and lipoprotein composition in spontaneously diabetic BB Wistar rats. *Journal of Lipids Research* Vol.25:1072-1083.
39. El-Sweify S et al. (2000). The effect of vitamin E, probucol, and lovastatin on oxidative status and aortic fatty lesions in hyperlipidemic-diabetic hamsters. *Atherosclerosis*. 149:277-286.
40. Peuchant E et al. (2004). Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry*. 37:293-298.
41. Keenoy-y-MB et al. (2004). Impact of Vitamin E supplementantion on lipoprotein peroxidation and composition in Type 1 diabetic patients treated with Atorvastatin. *Atherosclerosis*. 175:369-376.
42. Connor-Barrett E et al. (2003). Post Hoc of Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial on the Effects of Three Years of Raloxifene Treatment on Glycemic Control and Cardiovascular Disease Risk factors in Women With and Without Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*; 25:919-930.
43. Darko DA et al. (2001). Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 54:157-164.
44. Ganong WF. (1999). *Ganong Tıbbi Fizyoloji* 19. Baskı Barış Kitabevi. 324-325.
45. Robbins CK, Çevikbaş U. (1992). *Basic Pathology (Temel patoloji)* Nobel&Yüce Yayınları A.Ş. Ortak Yayımıdır.
46. Sağlık ansiklopedisi Cilt 1 Türkiye gazetesi 5-300.
47. Mashima R et al. (2001). Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 12:411-418.
48. Hassa H. (2000). Postmenopozel dönemde estrogen, progesteron destek tedavisi ve androjenlerin tedavideki yerleri ile non-hormonal tedavi yöntemleri.

49. Persky Adam M et al. (2000). Protective Effect of Estrogens Against Oxidative Damage to Heart and Skeletal Muscle In Vivo and In Vitro. (44463). P.S.E.B.M. 2000, Vol 223:59-66.
50. Farvid MS et al. (2004). The impact of vitamin and/or mineral supplementation on lipid profiles in type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 65:21-28.
51. Kolancı Ç. (2004). Temel ve klinik Biyokimya 192-193.
52. Onat T, Emerk K. (1997) Temel biyokimya 1. cilt. 409-496.
53. Gözükara EM. (1994) Biyokimya 1. 941-1006.
54. Adam B, Göker Z, Ardıçoğlu Y. Temel & Klinik Biyokimya Ders Kitabı. Atlas Kitapçılık. Ankara.
55. Domaniç N, (2002) Postprandiyal Lipemi. Lipid Gündemi Türk Kardiyoloji Derneği Lipid Çalışma Grubu.
56. Ferber P, Moll K, Koschinsky T, Rosen P, Susanto F, Schwippert B, Tschöpe D. (1999). High dose Supplementation of RRR-alpha-tocopherol decreases cellular hemostasis but accelerates plasmatic coagulation in type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 31(12):665-671.
57. Tavridou A et al. (1997). Serum concentrations of vitamins A and E in impaired glucose tolerance. Clinica Chimica Acta. 266:129-140.
58. Delibaş N, Özçankaya R. (1995). Serbest Radikaller. SDÜ Tıp Dergisi. 2 (3): 11-17.
59. Şimşek H, (2002) Subklinik mastitisli ineklerde kan ve sütte lipid peroksidasyon ve bazı antioksidanlar üzerine E vitaminin etkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Elazığ.
60. Aksakal M, Çay M, Nazıroğlu M. (1997). Ratlarda E vitaminin Alveoler ve Peritoneal Makrofajların Fagositik Aktivitesi Üzerindeki Etkisi. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. 11(2):183-189.
61. Çay M. (1996). Ratlarda E vitamini ve selenyum alveoler ve peritoneal makrofajların fagositik aktivitesi üzerine etkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Elazığ.
62. Lubin BJ, Machlin L. (1982). Vitamin E, biochemical, hematological, and clinical aspects. Annals of the New York Academy of Sciences; V.393.
63. Combs GF, Jr Ph D. (1998). The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Second Edition Academic Pres.
64. Üstündağ B, Çay M, Özercan İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. (1996).Streptozotosinle Deneysel Diabet Oluşturulmuş Ratlarda Vitamin E'nin Kan Glukoz Düzeyi ve Nefropatik Komplikasyonlar Üzerindeki Etkisi. Fırat Tıp Dergisi 1:2.73-78.
65. Costa da Vieira VA, Vianna LM. (2005). Effect of α -tocopherol supplementation on blood pressure and lipidic profile in streptozotocin-induced diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats. Clinica Chimica Acta. 351: 101-104.
66. Aksakal M, Nazıroğlu M, Çay M. (1996). Kuzularda Selenyum-E vitaminin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlere Etkisi. Tr. J. Veterinary and Animal Sciences. 20:185-190.

67. Nazıroğlu M. (1999). Protective Role of Intraperitoneally Administered Vitamin E and Selenium in Rats Anesthetized with Enflurane. *Biological Trace Element Research* Vol. 69, 199–209.
68. Sissan MA, Leelamma S. (1996). Influence of components of oral contraceptive on lipid metabolism. *Indian J Exp Biol.* 34 (2): 131-4.
69. Schwaiger J et al. (2000). Chronic toxicity of nonylphenol and ethinylestradiol: haematological and histopathological effects in Juvenile Common carp (*Cyprinus carpio*), *Aquatic Toxicology.* 51:69-78.
70. Yıldız H, Şimşek H. (2003). İneklerde Östrüs Siklusunun Farklı Dönemleri Boyunca Bazı Hematolojik Değerler, *Turk J Vet Anim Sci.* 27:1305–1309.
71. Yıldız MF. (2004). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda çeşitli hormon replasman tedavisi yöntemlerinin serum yüksek duyarlıklı C- reaktif protein düzeylerine etkilerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Dođum Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Elazığ.
72. Seed M. (2002). The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women. *Atherosclerosis Supplements.* 3:53–63.
73. Feingold İB, Longhurst PA and Colby HD. (1993). Regulation of adrenal and hepatic α -tocopherol content by androgens and estrogens. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1176,192–196.
74. Clemente C et al. (1996). α -Tocopherol and β -Carotene Serum Levels in Post-Menopausal Women Treated with Transdermal Estradiol and oral Medroxyprogesterone Acetate. *Horm. Metab. Res.* 28:558-561.
75. M. Huang et al. (1999). Low concentrations of 17β -estradiol reduce oxidative modification of low-density lipoproteins in the presence of vitamin C and vitamin E. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol.27,Nos. 3/4, pp. 438-441.
76. Shwaery GT et al. (1997). Antioxidant protection of LDL by Physiological Concentrations of 17β -estradiol. 17β -Estradiol Requirement for Estradiol Modification. *Circulation.* 95:1378-1385.
77. Matkovics B, Szabo L, Varga IS. (1998). Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika.* 15: 248–249.
78. Placer ZA, Cushmann LL, Jonhson BC. (1966). Estimation of products of lipid peroxidation in biochemical systems. *Anal Biochem.* 16: 359–364.
80. Güzel et al. (2001). Tip 1 Diyabetiklerin Erken ve Geç Döneminde Antioksidan Statü. *CerrahpaŐa J Med.* 32:243-248.
81. Poehlman ET. (2002). Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta obstet Gynecol Scand.* 81:603-611.
82. Walsh BA et al. (1999). 17β -Estradiol Reduce Glycooxidative Damage in the Artery Wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:840–846.
83. Crook D et al. (1997). Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17β - oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose toleranse during 24 month follow up. *British. Journal. Obstetrics and Gynaecology.* Vol.104,298-304.

84. Review. (1994). Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 101, pp. 571-581.
85. Crook D et al. (1997). The metabolic consequence of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Vol.104, 4-13
86. Sandoval DA et al. (2003). Estrogen Blunts Neuroendocrine and Metabolic Responses to Hypoglycemia *Diabetes*. 52:1749-1775.
87. Cefalu WT, MD. (2001). The Use of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* Volume 10, Number 3, 241-252.
88. Zhang Y et al. (2002). The effects of Estrogen Use on Levels of Glucose and Insulin and the Risk of Type 2 Diabetes in American Indian Postmenopausal Women. *Diabetes Care*, vol.25, number 3, 500-504.
89. Fraser H et al. (1999). Enhancement of Post-Ischemic Myocardial Function by Chronic 17 β -Estradiol Treatment: Role of Alterations in glucose Metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 31. 1539-1549.
90. Bruns CM, Kemnitz JW. (2004). Sex hormones, Insulin Sensitivity and Diabetes Mellitus. *ILAR journal*. Vol 45, Number 2,160-169.
91. Sorour-Ahmed H. (1981). Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis, glycogen formation and gluconeogenesis. *Ann Nutr Metab.*;25(4):208-12.
92. Nolan C, Proietto J. (1995). The effect of oophorectomy and female sex steroids on glucose kinetics in the rat. *Diabetes Res Clin Pract*. 30 (3):181-8.
93. Godsland IF et al. (1993). Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism*. 42 (7):846-53.
94. Björn A, Lars-Ake M. (1999). The effect of transdermal estrogen replacement therapy on hyperandrogenicity and glucose homeostasis in postmenopausal women with NIDDM. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 78: 260-261.
95. Leblanc ES. (1999). Benefits and Risks of Third-Generation Oral Contraceptives. *J Gen Intern Med*; 14:625-632.
96. Wen Y et al. (1997). The effects of hormone replacement therapy on vitamin E status in postmenopausal women. *Maturitas*. 26:121-124.
97. Brito-Zurita OR et al. (2003). Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 44:39-48.
98. Inal M. et al. (1997). Effects of postmenopausal hormone replacement and alpha-tocopherol on the lipid profiles and antioxidant status. *Clinica Chimica Acta*. 268(1-2):21-29.
99. Tolbert T, Oparil S. (2001). Cardiovascular Effects of Estrogen. *AJH*. 14:186-193.
100. Gökkuşu C, Mustafazadeh T. (2003). Changes of oxidative stress in various tissues by long-term administration of vitamin E in hypercholesterolemic rats. *Clinica Chimica Acta*. 328 155-161.
101. Zago V et al. (2004). Impaired high density lipoprotein antioxidant activity in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 177:203-210.

- 102.** Parini P, Angelin B et al. (2000). Biphasic Effects of the Natural Estrogen 17 β -Estradiol on Hepatic Cholesterol Metabolism in Intact Female Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:1817-1823.
- 103.** Huang EJ et al. (2006). Homocysteine and other biochemical parameters in Type 2 diabetes mellitus with different diabetic duration or diabetic retinopathy. *Clinica Chimica Acta.* 366 293-298.
- 104.** Chang TC et al. (2004). Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta obstet Gynecol Scand.* 83: 661-666.
- 105.** Noh SK et al. (1999). Estradiol replacement in ovariectomized rats increases the hepatic concentration and biliary secretion of α -tocopherol and polyunsaturated fatty acids. *J. Nutr. Biochem.* 10:110-117.
- 106.** Keaney JF et al. (1999). Vitamin E vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB Journal.* 13, 965-976.
- 107.** Frei B. (1999). On the Role of Vitamin C and Other Antioxidant in Atherogenesis and Vascular Dysfunction (44444). *Experimental Biology and Medicine.* 196-204.
- 108.** Moran RM et al. (2000). Hyperinsulinemia and Abdominal Obesity Are More Prevalent in Non-Diabetic Subject With Family History of Type 2 Diabetes. *Archives of Medical Research.* 31:399-403.
- 109.** Wu J et al. (1996). The effects of hormone replacement therapy on plasma vitamin E levels in post-menopausal women. *European Journal of obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 66 151-154.
- 110.** El-Sweify SE et al. (2002). A novel concept to preserve the beneficial effects of hormone replacement therapy in bilaterally female ovariectomized rats: Role of lovastatin therapy. *Pharmacological Research, Vol. 45, No. 3.*
- 111.** Huang M et al. (1999). Low concentrations of 17 β -estradiol reduce oxidative modification of low-density lipoproteins in the presence of vitamin C and vitamin E. *Free Radical Biology & Medicine, Vol 27, pp. 438-441.*
- 112.** Sushil K, Jan Phd Robert Mcvie, MD Tney Smith. RN. (2000). Vitamin E supplementation restores glutathione and malondialdehyde to normal concentrations in erythrocytes of type 1 diabetic children. *Diabetes Care* 23:1389–1394.
- 113.** Mukherjea M, Bismas R. (1975). Effect of ovariectomy and replacement therapy on the tissue lipid pattern in rats. *Endocrinologie.* 66 (2):113-21.
- 114.** Ceriello et al. (1991). Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes New prospect for prevention of diabetic complications? *Diabetes Care.* 14(1):68-72.
- 115.** Prelevic GM, M.D et al. (2002). A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertility and Sterility. Vol 77, No. 5. 945-951.*

- 116.** Massafra C et al. (2000). Effects of estrogen and androgens on erythrocyte antioxidant superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities during the menstrual cycle. *Journal of Endocrinology*. 167, 447-452.
- 117.** Zubeldia G MA et al. (2001). Influence of estrogen replacement therapy on plasma lipid peroxidation. *Menopause*. 8(4):274-80.
- 118.** Muis MJ. (2004). α -Tocopherol levels in plasma in new-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Internal Medicine*. 15 371-374.
- 119.** Zubeldia G MA. (2000). Effects of bilateral ovariectomy and ovarian steroid hormones on the antioxidant systems and plasma malondialdehyde levels in Wistar rats. *Endoc Res*.26(1):97-107.
- 120.** Choi KM et al. (2004). Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF- α , and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 64: 99-106.
- 121.** Meydani SN et al. (2005). Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev*, Jun;205:269-84.
- 122.** Chung-yung jetty lee et al. (2000). Vitamin E Supplementation improves cell-mediated immunity and oxidative stress of asian men and women. *J. Nutr*. 130: 2932–2937.
- 123.** Manodorı AB, Kuypers FA. (2002). Altered red cell turnover in dabetic mice. *J Lab Clin Med* Volume 140, Number 3.
- 124.** Leonart MS et al. (1989). Effect of vitamin E on red blood cell preservation. *Braz J Med Biol Res*. 22(1):85-86.
- 125.** Bleiberg İ, Perah G. (1975). Sex hormones and the Regulation of Erythroid Spleen Colonies Development of Fetal Liver Origin. *Blood*, Vol. 45, No. 4.
- 126.** Drake JR, Fitch CD. (1980). Status of vitamin E as an erythropoietic factor. *Am J Clin Nutr*.;33(11):2386-93.
- 127.** Ilavazhagan G et al. (2001). Effect of vitamin E supplementation on hypoxia-induced oxidative damage in male albino rats. *Aviat Space Enverion Med*. 72 (10): 899-903.
- 128.** Yılmaz B. (2000). Fizioloji Canlılık olaylarıyla ilgili fiziksel ve kimyasal kurallar, Beden sıvıları, Kan, Bağışıklık, Alerji, Lenf, Kemik iliği ve Kan dolaşımı Ankara.
- 129.** Brown DW et al. (2001). Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *American Hearth Journal*. 142:657-663.
- 130.** Luukkainen T. (2003). Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention of breast cancer risk. *Human Reproduction* Vol.18, No.8 pp. 1559-1563.
- 131.** Gelmini G et al. (1989). Effect of ovariektomy on blood and plasma viscosity, fibrinogen and whole blood filterability. *Maturitas* Vol 11, Issue 3, pp 199-207.
- 132.** Krejza J et al. (2001). Effect of endogenous Estrogen on Blood flow Through Carotid Arteries *American Stroke Association*. 32;30-36.

- 133.** Lowe GD, Drummond MM, Forbes CD, Barbenel JC. (1980). Increased blood viscosity in young women using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 1;137(7):840-2.
- 134.** Ishak R, Loh Chooi Khim. (1991). Effect of combined low-dose oral contraceptives on blood viscosity and haematocrit. *Malays J Reprod Health.* Jun; 9(1):5-8.
- 135.** Diaz MN, Frei B, Vita J, Keaney JF. (1997). Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *New Eng J Med.* 337 (6): 408-416.
- 136.** Putnam ME, Comben N. (1987). Vitamin E. *The Veterinary Record.* 12,541-545.

8. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, ortaokul ve lise öğrenimini Elazığ'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldum. Askerlik vazifemi asteğmen olarak yaptıktan sonra 1999 yılında F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Programı Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım.