

**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN TİP 2 DİYABETTE TAURİNİN
OKSİDAN- ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Sedef ZİYANOK AYVALIK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

BURSA 2006

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN TİP 2 DİYABETTE TAURİNİN
OKSİDAN- ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Sedef ZİYANOK AYVALIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Bu tez 2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç Dr. Sibel TAŞ
(Danışman)

.....

Prof. Dr. Naciye İŞBİL BÜYÜKCOŞKUN

.....

Prof. Dr. Sezai TÜRKEL

.....

ÖZET**Deneysel Olarak Oluşturulan Tip 2 Diyabette Taurinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi**

Diyabetes mellitus'ta kan glukoz ve lipit düzeyinde gözlenen artış sonucu oluşan oksidatif stres, diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Taurin, kan glukoz ve lipit düzeyini düşürücü etkisi nedeniyle oksidatif stresi azaltabilir. Bu çalışmada streptozotosin-nikotinamid ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda taurinin hipoglisemik, oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi araştırıldı. Nikotinamidin (45mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonundan 15 dk sonra streptozotosin (65 mg/kg) enjeksiyonu ile tip 2 diyabet oluşturuldu. Taurin (%1) içme suyuna 5 hafta süre ile eklendi. 32 adet Wistar türü erkek sıçanlar rastgele kendi aralarında dört gruba ayrıldı; kontrol (K), kontrol + taurin (K + T), diyabet (D), diyabet + taurin (D + T). K + T grubunda K grubuna göre serum trigliserit, doku ve plazma malondialdehit düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, total antioksidan kapasitesinde anlamlı artış saptandı. D + T grubunda diyabet grubuna göre serum total kolesterol, trigliserit, kan glukoz, plazma ve doku malondialdehit düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, serum insülin, kan glutasyon peroksidaz, eritrosit süperoksit dismutaz, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde ise anlamlı artış olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda taurinin, antihiperglisemik ve antihiperlipidemik ve antioksidan özelliği ile tip 2 diyabette oluşan oksidatif strese karşı koruyucu ve/veya önleyici etkisinin olduğu ve diyabette tedaviye ek olarak kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Diyabet, oksidatif stres, taurin, streptozotosin, nikotinamid, antioksidan enzimler.

ABSTRACT**The effects of taurine on oxidant and antioxidant systems in experimentally induced type 2 diabetes**

Oxidative stress which occurs as a result of increased blood glucose and lipid levels plays an important role in the progression of the complications of diabetes. Since taurine is able to reduce blood glucose and lipid levels, it is thought to decrease oxidative stress. This study was designed to investigate the effects of taurine on hypoglycemic, oxidant and antioxidant systems in streptozotocin -nicotinamide induced type 2 diabetes. Subjects were made type 2 diabetes by injecting nicotinamide (45mg/kg) intraperitoneally 15 min before injection of streptozotocin (65 mg/kg). Taurine (1%) was supplemented in drinking water for 5 weeks. Thirty two male Wistar rats were randomly divided into four groups; control (C), control + taurine (C + T), diabet (D), diabet + taurine (D + T). Serum trigliseride, tissue and plasma malondialdehyde levels were observed to be significantly reduced while serum total antioxidant capacity were significantly increased in C + T group when compared with control group. Serum total cholesterol and triglyceride, blood glucose, plasma and tissue malondialdehyde levels were signigicantly reduced while serum insulin, blood glutathione peroxidase and erythrocyte superoxide dismutase, serum paraoxonase and arylesterase activities were significantly increased in D + T group when compared with D group.

In conclusion, because of its antihyperglycemic and antihyperlipidemic and antioxidant features, taurine plays a protective and preventive role against oxidative stress in type 2 diabetes and it can be used to supplement and support the treatment of diabetes

Key words: Diabetes, oxidative stress, taurine, streptozotocin, nicotinamide, antioxidant enzymes.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| ÖZET..... | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | v |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | xii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI..... | 3 |
| 2. 1. Diyabet, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar..... | 3 |
| 2. 1. 1. Tip 2 Diyabetes Mellitus..... | 3 |
| 2. 1. 1. 1. İnsülin Direnci..... | 3 |
| 2. 1. 1. 2. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu | 5 |
| 2. 1. 2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller..... | 5 |
| 2. 1. 2. 1. Serbest Radikaller..... | 6 |
| 2. 1. 2. 1. 1. Süperoksit Radikali..... | 6 |
| 2. 1. 2. 1. 2. Hidrojen Peroksit..... | 7 |
| 2. 1. 2. 1. 3. Hidroksil Radikali..... | 8 |
| 2. 1. 2. 2. Serbest Radikal Kaynakları..... | 9 |
| 2. 1. 2. 2. 1. Endojen Kaynaklar..... | 9 |
| 2. 1. 2. 2. 2. Eksojen Kaynaklar..... | 11 |
| 2. 1. 2. 3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarı ile İlişkili Hastalıklar..... | 11 |
| 2. 1. 3. Antioksidan Mekanizmalar..... | 12 |
| 2. 1. 3. 1. Enzim Yapısındaki Antioksidanlar..... | 13 |
| 2. 1. 3. 1. 1. Süperoksit Dismutaz..... | 13 |
| 2. 1. 3. 1. 2. Katalaz..... | 14 |
| 2. 1. 3. 1. 3. Glutasyon Peroksidaz..... | 14 |
| 2. 1. 3. 1. 4. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz..... | 15 |
| 2. 1. 3. 1. 5. Glutasyon Reduktaz..... | 15 |
| 2. 1. 3. 1. 6. Paraoksonaz..... | 15 |

| | |
|--|----|
| 2. 1. 3. 2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar..... | 16 |
| 2. 1. 3. 2. 1. C Vitamini..... | 16 |
| 2. 1. 3. 2. 2. E Vitamini..... | 17 |
| 2. 1. 3. 2. 3. A Vitamini..... | 18 |
| 2. 1. 3. 2. 4. Glutasyon..... | 19 |
| 2. 1. 3. 2. 5. Ürik Asit..... | 20 |
| 2. 1. 3. 2. 6. Seruloplazmin..... | 20 |
| 2. 1. 3. 2. 6. Transferin..... | 20 |
| 2. 1. 3. 2. 7. Ferritin..... | 20 |
| 2. 1. 3. 2. 8. Biluribin..... | 20 |
| 2. 2. Diyabet ve Oksidatif Stres ile İlişkisi..... | 20 |
| 2. 3. Taurinin Biyosentezi, Alımı, Taşınımı ve Diyabetle İlişkisi..... | 21 |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM..... | 26 |
| 3. 1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar..... | 26 |
| 3. 2. Hayvanların Gruplandırılması..... | 26 |
| 3. 3. Diyabetin Oluşturulması ve Taurin Tedavisi..... | 26 |
| 3. 4. Örneklerin Toplanması..... | 27 |
| 3. 5. Araç ve Gereçler..... | 27 |
| 3. 6. Ticari kitler..... | 28 |
| 3. 7. Kimyasal Malzemeler..... | 28 |
| 3. 8. Yöntemler..... | 29 |
| 3. 8. 1. Serum Total Kolesterol Ölçümü..... | 29 |
| 3. 8. 2. Serum HDL- Kolesterol Ölçümü..... | 29 |
| 3. 8. 3. Serum Trigliserit ölçümü..... | 29 |
| 3. 8. 4. Eritrosit Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Ölçümü..... | 30 |
| 3. 8. 5. Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Ölçümü..... | 31 |
| 3. 8. 6. Serum Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü..... | 32 |
| 3. 8. 7. Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü..... | 33 |
| 3. 8. 8. Plazma E Vitamini Konsantrasyonun Ölçümü Belirlenmesi. | 33 |
| 3. 8. 9. Serum Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü..... | 33 |
| 3. 8. 10. Doku Malondialdehit Düzeyi Ölçümü..... | 34 |
| 3. 8. 11. Plazma Malondialdehit Düzeyi Ölçümü..... | 35 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 3. 9. İstatistiksel Analiz..... | 36 |
| 4. SONUÇLAR..... | 37 |
| 5. TARTIŞMA..... | 46 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 50 |
| TEŞEKKÜR..... | 62 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 63 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------------------|---|
| Abs | : Absorbans |
| ABTS | : 2,2' Azino-di (3-etilbeuztiazolin sülfonat) |
| BC [·] | : Beta Karoten Radikali |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| eNOS | : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz |
| G6PD | : Glukoz-6- fosfat dehidrogenaz. |
| GR | : Glutasyon reduktaz |
| GSH | : Glutasyon |
| GSH-Px | : Glutasyon Peroksidaz |
| GSSG | : Okside Glutasyon |
| HDL | : High Density Lipoprotein |
| HDL-K | : HDL-Kolesterol |
| HOCl | : Hipoloröz Asit |
| HO ₂ [·] | : Perhidroksil Radikali |
| IDDM | : Insulin Dependent Diabetes Mellitus |
| KAH | : Kardiyovasküler Hastalık |
| KAT | : Katalaz |
| KDH | : Ksantin Dehidrogenaz |
| KO | : Ksantin oksidaz |
| LDL | : Low Density Lipoprotein |
| LOO [·] | : Lipit peroksil radikali |
| LOOH | : Lipit Hidroperoksit |
| LPO | : Lipoprotein Oksidasyonu |
| MDA | : Malondialdehit |
| NADP | : Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (okside) |
| NADPH | : Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (redükte) |
| OH [·] | : Hidroksil radikali |
| O ₂ ⁻ | : Süperoksit radikali |
| PON | : Paraoksonaz |
| R [·] | : Alkil Radikali |
| RCOO [·] | : Organik Peroksit Radikali |
| RO [·] | : Alkoksil Radikali |
| ROO [·] | : Peroksil Radikali |
| ROOH | : Hidroperoksit |
| RSO | : Oksisülfür Radikali |
| SDS | : Sodyum Dodesil Sülfat |
| SH | : Tiyol |
| SOD | : Süperoksit dismutaz |

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| SOR | : Serbest Oksijen Radikalleri |
| STZ | : Streptozotosin |
| TAOK | : Total Antioksidan Kapasite |
| TG | : Trigliserit |
| TK | : Total Kolesterol |
| α -tokoferol-O \cdot | : Tokoferoksil Radikali |
| % | : Yüzde |
| < | : Küçük |
| $^{\circ}\text{C}$ | : Santigrat derece |
| Ca | : Kalsiyum |
| Cm | : Santimetre |
| Cu | : Bakır |
| Dk | : Dakika |
| dL | : Desilitre |
| e $^{-}$ | : Elektron |
| Fe | : Demir |
| G | : Gram |
| Hb | : Hemoglobin |
| H ₂ O ₂ | : Hidrojen peroksit |
| Kg | : Kilogram |
| L | : Litre |
| M | : Molarite |
| Mg | : Miligram |
| Mg | : Magnezyum |
| mL | : Mililitre |
| Mmol | : Milimol |
| mM | : Milimolar |
| Mn | : Mangan |
| NaCl | : Sodyum klorür |
| Nm | : Nanometre |
| Nmol | : Nanomol |
| P | : İstatistiksel anlamlılık değeri |
| pH | : Hidrojen iyonu konsantrasyonu |
| Rpm | : Revolutions per minute |
| S | : Saat |
| Se | : Selenyum |
| Ü | : Ünite |
| Zn | : Çinko |
| A | : Alfa |
| B | : Beta |
| Γ | : Gamma |

| | |
|---------------|--------------|
| Δ | : Delta |
| δ | : Delta |
| μL | : Mikrolitre |
| μM | : Mikromolar |
| Mmol | : Mikromol |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| 2. 1. Taurinin Sentezindeki Metabolik Yollar..... | 23 |
| 4. 1. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında sekiz haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi..... | 38 |
| 4. 2. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında sekiz haftalık periyotta meydana gelen kan glikozu değişimi..... | 38 |
| 4. 3. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında, kalp, kas, karaciğer ve böbrek malondialdehit düzeyleri..... | 43 |
| 4. 4. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında, plazma malondialdehit düzeyleri..... | 45 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Cizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2. 1. İnsülinin temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri..... | 4 |
| 3. 1. Eritrosit SOD Aktivitesinin Ölçümü, Deneyin yapılışı..... | 31 |
| 3. 2. Serum Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü, Deneyinyapılışı..... | 34 |
| 3. 3. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü, Deneyin yapılışı..... | 35 |
| 4. 1. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında yem, sıvı alımı,vücut ağırlığı, glikoz ve insulin değerleri..... | 39 |
| 4. 2. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri..... | 39 |
| 4. 3. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında eritrosit glutatyon peroksidaz ve eritrosit süperoksit dismutaz aktiviteleri ve E vitamini seviyeleri ve serum total antioksidan kapasite düzeyleri | 41 |
| 4. 4. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet +Taurin gruplarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri..... | 42 |

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus'un oluşumunda birincil sebebin insülin yokluğu, yetersizliği veya insülin reseptörleri direnci olduğu belirtilmektedir. Diyabetes mellitus tip 1 ve tip 2 diyabet olmak üzere iki kategoride incelenir. Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin otoimmün haraplanması sonucu mutlak insülin yetersizliği ile ortaya çıkan bir tablodur ve insüline bağımlı diyabet adını alır (IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Bunun yanında çevresel faktörler olarak kabul edilen çeşitli virüs enfeksiyonları da tip 1 diyabetin gelişmesinde etiyolojik öneme sahiptir. Tip 2 diyabet, hedef dokuların insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalmasına bağlı olarak gelişir ve insüline bağımlı olmayan diyabet adını alır (NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki faktör, pankreatik beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir. Genellikle, başta kas ve karaciğer olmak üzere hedef dokularda insüline karşı direnç gelişmekte ve bunu da takip eden süreçte pankreatik beta hücrelerinin fonksiyon kaybına bağlı olarak insülin sekresyonunda bozulma gözlenmektedir. İnsülin sekresyonunda bozulma ise hiperglisemiye neden olmaktadır. Sonuçta tip 2 diyabette etiyolojik neden ne olursa olsun hiperglisemik tablo diyabetin belirgin sonucudur (Ward ve ark. 1984b, Haring ve Obermaier-Kusser 1990). Hiperglisemi ise, glukoz oksidasyonu, proteinlerin nonenzimatik glikasyonu ve bu proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur ki bu durum da serbest radikallerin oluşmasına katkıda bulunabilir. Diyabetes mellitusta serbest radikallerin oluşması oksidatif stresin oluşmasına neden olabilir (Kuyvenoven ve Meinders 1999, West 2000). Oksidatif stres prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucu oluşur (Yu 1994). Antioksidanlar ve antioksidan enzimler ise dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan korurlar. Yaygın olarak bilinen antioksidan A, C, E vitaminleri, glutatyon ve enzimler olarak ise GSH-Px (glutatyon peroksidaz), GR (glutatyon redüktaz), SOD (süperoksit dismutaz) ve KAT (katalaz)'dır (Yu 1994, Maxwell 1995). Yapılan çalışmalarda diyabetik koşulda antioksidan ve antioksidan enzim düzeylerinin arttığı, azaldığı ya da değişmediği yönünde farklı sonuçlar bulunmaktadır (Murakami ve ark. 1989, Jos ve ark. 1990, Jain ve Mc Vie 1994, Rahbani- Nobar ve ark. 1999, Steiner 1999, Bonnefont ve ark. 2000, Schafer ve Azuma 1992, Sözmen ve ark. 2001, Atalay ve Laaksonen 2002, Robertson ve ark. 2003). Bir diğer antioksidan enzim olan PON (paraoksonaz), fizyolojik olarak HDL (High Density

Lipoprotein) ile ilişkilidir ve HDL, LDL (Low Density Lipoprotein)' yi oksidatif modifikasyona karşı korur (Mackness ve ark. 1993, Aviram ve ark. 1998a, 1998b).

Deney hayvanları ve insanlarla yapılan çalışmalarda serum paraoksonaz /arilesteraz aktivitelerinin diyabet, yüksek kolesterol ve kardiyovasküler hastalıklarda azaldığı belirtilmiştir. Belirtilen bu etkilerin tümü göz önünde bulundurulduğunda diyabetes mellitusta glisemik kontrolün çok önemli olduğu görülmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş diyabette taurinin antihiperglisemik, antihiperlipidemik, antioksidan ve detoksifikan özelliği olduğu belirtilmiştir (Tokunaga ve ark. 1979, Franconi ve ark. 1995, Brons ve ark. 2004). Taurin, (2-amino etil sülfonik asit) sülfür içeren bir aminoasit olup methionin ve sisteinden türemlenebilir. Vücutta sentez yeri karaciğerdir. Yaygın olarak en fazla memeli dokularında vardır, diyetle de bulunur (Spaeth ve Schneider 1974, Huxtable 1992, Waterfield 1994a, Waterfield ve ark. 1994b, Timbrell ve ark. 1995).

Yaptığımız literatür araştırmalarında tip 2 diyabetes mellituslu sıçanlarda taurinin etkisi ile ilgili oldukça sınırlı çalışma bulunduğu saptandı ve bu çalışmalarda taurinin oksidan- antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili farklı yorumlar bulunduğu tespit edildi. Ayrıca yaptığımız literatür taramasında diyabetes mellitusta paraoksonaz/ arilesteraz aktivitesi üzerine taurinin etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu amaçla bu çalışma tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda taurinin, kan glukoz, serum insülin düzeyleri, lipit profili, plazma ve dokularda lipit peroksidasyonu, eritrosit SOD ve kan GSH-Px aktiviteleri, serum PON ve arilesteraz aktiviteleri, serum TAOK (total antioksidan kapasite) ve serum E vitamini düzeylerini tespit etmek için planlandı.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2. 1. Diyabet, Oksidatif Stres, Antioksidanlar

2. 1. 1. Tip 2 Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus insülin sekresyonu yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulması ile karakterize edilen bir sendromdur. Tip 1 diyabet, insülin sekresyonu yokluğuna bağlıdır. Tip 2 diyabet ise, hedef dokuların insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalmasına bağlı olarak gelişir. Tip 2 diyabetin oluşmasında iki önemli faktör bulunmaktadır. Bunlar:

1. İnsüline karşı insülin reseptörlerinin duyarlılığında azalma ve azalmış reseptör cevabı ile oluşmuş post reseptör defektleri.

2. Glukoz uyarısına karşı azalmış akut insülin salınması ile karakterize yetersiz total insülin salınması (Maritim ve ark. 2003).

Bunun yanında herediter faktörün tip 2 diyabette daha etkili olduğu belirtilmektedir. Sebepler ne olursa olsun hastalık insülin yetersizliği sonucu hiperglisemi ile kendini gösterir ve ilerleyen dönemde protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozulmalara yol açar (Maritim ve ark. 2003, Mrowicka 2005).

2. 1. 1. 1. İnsülin Direnci

İnsülin yaklaşık 6000 molekül ağırlığında polipeptit yapılı bir hormondur ve birbirine disülfid köprüleri ile bağlanmış iki aminoasit zincirinden oluşmuştur. Bu iki aminoasit zincir birbirinden ayrıldığı zaman insülin molekülünün işlevsel etkinliği ortadan kalkar. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde sentezlenir. Beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda ilk olarak, insülinin prekürsörü olan preproinsülin sentezlenir. Preproinsülin 109 aminoasitli bir polipeptittir, ribozomlarda oluştuktan hemen sonra endoplazmik retikulum içine geçer ve 23 aminoasitli hidrofobik pre sinyal peptit bölgesini kaybederek 86 aminoasitli proinsüline dönüşür. Golgi cisimciği içindeki mikroveziküllere giren proinsülin proteazların etkisiyle C peptit segmentini kaybeder. C peptidinin kopması insülinin çözünürlüğünü azaltır ve Zn^{+2} iyonu ile birlikte çökmesine neden olur. Normal durumda salgılanan hormonun %95' i insülin ve %5' i proinsülindir. İnsülin karbonhidratların, yağların,

proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezine ve/veya depolanmasına yönelik metabolik reaksiyonları stimüle eder. Pek çok endojen maddenin hücre membranında taşınmasını, membrandaki insülin reseptörlerini aktive etmek koşuluyla düzenler. Temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri çizelge 2.1 de gösterilmiştir. İnsüline direnç, insülinin biyolojik etkisinin azalması sonucu normal veya artmış bir glisemiyle birlikte hiperinsülinizm olarak tanımlanır. Bu hiperinsülinizm dirence karşı bir reaksiyon olarak geliştiği için hipoglisemiye yol açmaz. Normal glisemi ile birlikte olan hiperinsülinizm insüline direnç göstergesidir. İnsüline dirençli bir çok durumda insülin reseptörüne bağlanmada bozukluk olabilir. İnsüline cevapta post reseptör defektin oluşması, glukozun hücre membranından geçişinde rol alan reseptörlerin blokajına aynı zamanda hücre içinde insülin reseptör kompleksinde ve mediatörlerinde azalmaya neden olur. İnsülin direnci iki yerde kendini gösterir. Bunlardan biri karaciğer dokusu olup oluşmuş insülin direnci nedeni ile karaciğer glukoz depolama özelliğini azaltır ve perifere glukoz çıkışı artar, glikojenoliz ve glikoneojenez nedeni ile yağ ve kas dokusunda erime başlar ve bunları takip eden süreçte kan glukoz seviyesi hızla yükselir. İnsülin direncinin ikinci yeri kas dokusudur. Direnç sonucu kas hücresi içine geçemeyen glukoz nedeni ile kan glukozu artar ve hücresel seviyeden gelen glukoz yetersizliği impulsları, karaciğerden sürekli glukoz salınımına neden olur ve sonuçta yükselen kan glukozu nedeni ile kısır bir döngü oluşur (Ward ve ark. 1984a, Davidson 1986, Ward ve ark. 1984b, Kayaalp 1990, De Fronzo ve ark. 1992, Morris ve ark. 1994, Reaven 1995, Gerich 1998, Sholikulman 1999, Powers ve ark. 2001).

Çizelge 2. 1. İnsülinin temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri (Kayaalp 1990).

| Metabolik olay | Etki | Metabolik olay | Etki |
|------------------------------------|-------------|--|-------------|
| Karbonhidrat metabolizması: | | Protein metabolizması: | |
| Glikojenez | ↑ | Protein sentezi | ↑ |
| Glukoz oksidasyonu | ↑ | Proteoliz | ↓ |
| Glukoneojenez | ↓ | Üreojenez | ↓ |
| Glikojenoliz | ↓ | | |
| Ketojeniz | ↓ | | |
| Yağ metabolizması: | | Diğer maddelerin metabolizması: | |
| Lipoliz | ↓ | ATP oluşumu | ↑ |
| Lipojeniz | ↑ | DNA ve RNA oluşumu | ↑ |

2. 1. 1. 2. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

Tip 2 diyabette insülin salgılanmasında bozulma gözlenmektedir. İnsülin salgısı normal, azalmış ya da normalin üstünde olabilir. Çok nadir olarak insülin salgısı görülmeyebilir (Efendic ve Östenson 1993). Plazma insülin seviyesi yükselmesine rağmen gliseminin önlenmesi için yeterli değildir (Efendic ve ark. 1991, Prentki 1996). Bilindiği gibi insülin salgılanmasının iki fazı mevcuttur. Birinci faz, glukozla uyarılan pankreas beta hücrelerinden ilk 3- 10 dakika içindeki insülin salınma miktarıdır. Erken faz da denilen bu fazdaki insülin salgısı, pankreasın depolanmış insülin değerlerini gösterir. İkinci faz veya geç faz salgılanması, 5. dakikadan başlayarak glukoz uyarısının devamı boyunca süren bir insülin salgılama değeridir. Bu faz yavaş şekilde plato çizen ve çok yavaş bir şekilde bazal değerlere inen insülin seviyesini göstermektedir ve pankreas beta hücrelerinin insülin sentez gücüne göre değişen değerler gösterir. Karakteristik bir gösterge olarak Tip 2 diyabetes mellituslu kişilerde, erken faz insülin salgısında azalma veya tamamen salgı yokluğu gözlenir (Ward ve ark. 1984a, Davidson 1986, Ward ve ark. 1984b). Tip 2 diyabetin belirgin klinik belirtileri ise polidipsi, poliüri, kilo kaybı aynı zamanda tokluk kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL üzerinde veya açlık kan şekerinin 120 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Sonuçta tip 2 diyabette gözlenen hiperglisemi, glukoz oksidasyonu, proteinlerin nonenzimatik glikasyonu ve glikolize olmuş proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur ki bu durum da serbest radikallerin oluşmasına katkıda bulunabilir (Zimmet 1983, Pfeiffer ve Dolderer 1987). Serbest radikaller nedeniyle oluşan oksidatif stres ise diyabette gözlenen komplikasyonların patogenezinde önemli bir role sahiptir (Gumieniczek ve ark. 2001).

2. 1. 2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Oksidatif stres terimi genel olarak prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulduğu ve hemen hemen tüm patolojik durumlarla ilişkisi olan reaksiyonlar serisi olarak tanımlanmaktadır (Wolff 1993). Canlı organizmadaki serbest radikallerin başlıca ana kaynağı oksijendir. SOR (Serbest oksijen radikalleri) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir ve başlıca hedef molekülleri çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir (Halliwell 1989, Arıcıoğlu 1994, Kanter 1995).

Normal koşullar altında SOR'nin fizyolojik seviyesi/reaktivitesi detoksifikasyon mekanizmalarıyla hassas bir şekilde dengelenir ve bu dengede özellikle antioksidan savunma mekanizmaları önemli rol oynamaktadır. SOD, GSH-Px ve KAT gibi bazı enzimler, GSH (glutasyon), tiyoller, E ve C vitamini gibi antioksidan vitaminler, selenyum gibi eser elementler ve ürik asit, bilirubin gibi düşük moleköl ağırlıklı bileşikler antioksidan savunma mekanizmalarının en önemlilerindedir (Gutteridge 1995, Kuyvenhoven ve Meinders 1999).

2. 1. 2. 1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; negatif yüklü elektron sayısının çekirdekdeki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içermeleridir. Eksik elektronlu olan bu moleküller, bulabilecekleri herhangi bir moleköl ile iletişime girer ve bu molekölde ya bir elektron alır veya ona bir elektron verirler. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girip onların yapısını bozan bu moleküllere “serbest radikaller”, “oksidan moleküller” veya en doğru adlandırma ile “reaktif oksijen partikülleri” ya da “serbest oksijen radikalleri” denilmektedir (Halliwell 1989, Arıcioğlu 1994, Kanter 1995, Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Fang ve ark. 2002).

Organizmadaki en önemli reaktif O₂ metabolitleri (Fang ve ark. 2002 Evans ve ark. 2003) ;

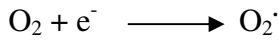
1. O₂^{·-} (Süperoksit radikali)
2. H₂O₂ (Hidrojen peroksit)
3. OH[·] (Hidroksil radikali)
4. HOCl (Hipokloröz asit)
5. R[·] (Alkil radikali)
6. ROO[·] (Peroksil radikali)
7. RCOO[·] (Organik peroksit radikali)
8. HO₂[·] (Perhidroksil radikali)
9. RO[·] (Alkoksil radikali).

Bunlardan özellikle ilk üç tanesi çok önemlidir.

2. 1. 2. 1. 1. Süperoksit Radikali (O₂^{·-}):

Süperoksit radikali organizmada en çok üretilen radikaldir. İnsan vücudundaki pek çok molekül (katekolaminler, tetrahidrofolat, mitokondrial elektron transport sistemi elemanlarının bir kısmı vb.) oksijenle direkt olarak reaksiyona girerek süperoksit radikali oluşturabilir. Süperoksit radikali bu şekilde fizyolojik olarak oluştuğu gibi, yabancı mikroorganizmaları öldürmek üzere aktif fagositler tarafından koruyucu amaçla da üretilir (Kuyvenhoven ve Meinders 1999).

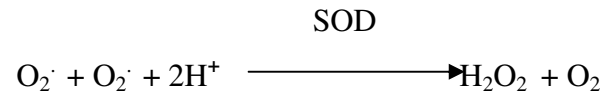
Doğal oksijen molekülü çevresindeki herhangi bir molekülden bir elektron alarak süperoksit radikaline dönüşebilir.



Süperoksit radikalinin organizmadaki başlıca kaynakları;

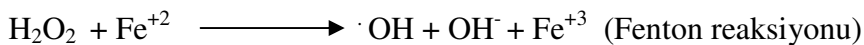
- Mitokondrial elektron transport zinciri reaksiyonları
- Fagositik hücrelerdeki “solunum patlaması” (respiratuar burst) olayı
- Endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 enzim sistemi (Kuyvenhoven ve Meinders 1999).

Süperoksit radikali organizmada en çok üretilen radikal olmasına karşın, reaktivitesi çok yüksek değildir. Hidroksil radikaline göre daha düşük bir reaktiviteye sahip olduğu için açığa çıktığı hücre bölümünden daha uzak yerlere diffüze olabilir. Ancak bu diffüzyon hücre içindeki SOD enziminin yüksek konsantrasyonu nedeniyle sınırlıdır (Atalay ve Laaksonen 2002).



2. 1. 2. 1. 2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂):

H₂O₂ aslında gerçek bir serbest radikal değildir. Çünkü bütün elektronları çiftleşmiştir. Ancak demir, bakır ve mangan gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşumuna yol açabildiğinden dolayı önemli bir oksidandır. H₂O₂, DNA hasarı yapıcı etkisini hidroksil radikali aracılığı ile gösterir.

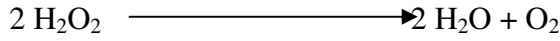


H₂O₂, süperoksit radikali ile de reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşumuna yol açabilir.



Hidrojen peroksitin biyolojik önemi hidrofobik membranlardan kolayca diffüze olabilmesidir (örn. mitokondrial membran). H₂O₂ plazma membranlarından da kolayca diffüze olarak toksik etkisini daha uzak hücrelerde de gösterebilir. İnsan hücrelerinden hidrojen peroksitin uzaklaştırılmasına katalaz ve GSH-Px aracılık eder.

GSH-Px veya KAT

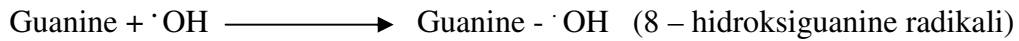


2. 1. 2. 1. 3. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$):

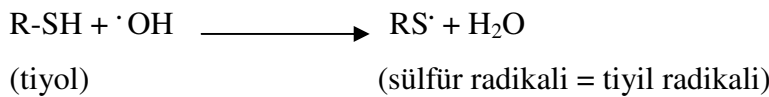
Biyolojik sistemlerde bulunan potansiyel olarak en güçlü oksidandır. Yarı ömrü çok kısa ve reaktivitesi çok yüksek olduğu için komşu moleküllerle hızla reaksiyona girer.

Hidroksil radikalının etkileri:

a. DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarına etki ederek mutasyonlara neden olabilir.

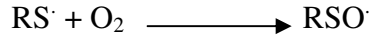


b. Herhangi bir biyolojik molekülden H⁺ atomu alarak, o biyolojik molekülün radikale dönüşümüne neden olabilir.



Oluşan tiyil radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, proteinlerde hasara yol açan oksisülfür radikallerinin oluşumuna da yol açabilir.





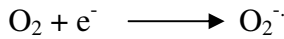
Hidroksil radikalının en önemli özelliği, hücre membranlarına yakın olduğu zaman membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine etki ile serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatabilmesidir.

2. 1. 2. 2. Serbest Radikal Kaynakları

2. 1. 2. 2. 1. Endojen kaynaklar:

1. Normal biyolojik işlemler:

i. Mitokondrial elektron transport zinciri reaksiyonları: Organizmanın temel radikal kaynağı iç mitokondrial membranda yerleşen elektron transport zinciridir. Bu transport zinciri boyunca elektronların taşınımı sırasında bazı elektronlar “elektron taşıyıcılarından” ayrılarak direkt olarak oksijene geçer ve onu süperoksit radikaline indirgeyebilir (Vallyatyan ve Shi 1997).



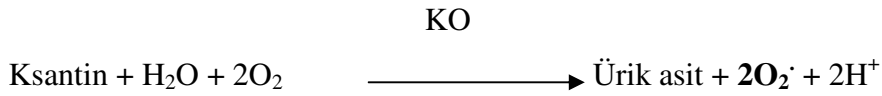
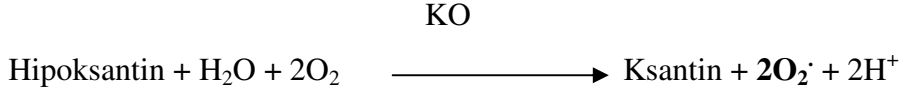
ii. Organizmadaki normal anabolik ve katabolik işlemler sırasında, moleküler düzeydeki reaksiyonlarda elektron kaçışları olabilir ve bu sırada bir miktar oksidan molekül oluşabilir.

2. Aktive fagositler (Polimorfonükleer lökosit-PMN ve makrofajlar): PMN’ler fagosite ettikleri bakterileri öldürmek ve nekrotik dokuları temizlemek için proteazlarla birlikte oksijen radikallerini kullanır. PMN’nin aktive olmuş komplemanla aktivasyonu bir respiratuar patlama enzimini (NADPH oksidaz; respiratory burst oxidase) uyarır. Bu durumda PMN’nin oksijen tüketimi 80 kat kadar artar ve bu oksijen özellikle kısa ömürlü (H_2O_2 , $\cdot OH$ ve $O_2^{\cdot-}$) ve uzun ömürlü (HClO) toksik oksijen türleri üretiminde kullanılır.

3. İskemi-reperfüzyon hasarı: Paradoks bir durum olarak iskemi sonrası reperfüzyon ve hipoksiden sonra reoksijenasyon doku hasarına yol açabilir. Normal dokularda KO (ksantin oksidaz) enzimi KDH (ksantin dehidrojenaz) formunda bulunur. KDH enzimi elektron alıcısı olarak NAD^+ kullanır.



İskemik koşullarda ise KDH enzimi hücre içinde bulunan proteazlar aracılığı ile KO formuna dönüşür. KO enzimi düşük oksijen basıncında aktif değildir. Ancak, reperfüzyon sırasında oksijen basıncı arttığı için aktifleşir. Enzimin doğal şekli KDH'dır ve sağlam dokularda enzimin sadece % 10 gibi küçük bir kısmı KO formunda bulunur. KO enzimi elektron alıcısı olarak O₂'i kullanır.



Reperfüzyon sırasında oluşan süperoksit radikali ve hidrojen peroksit iske-mi-reperfüzyon hasarının gelişiminden sorumludurlar. Bu iki oksidan madde özellikle Haber-Weiss reaksiyonu aracılığı ile daha toksik bir radikal olan hidroksil radikalinin oluşumuna yol açar (Vallyatyan ve Shi 1997).

4. Araşidonik asit kaskadının aktivasyonu: Başta infeksiyöz ajanlar olmak üzere, bir çok nedenle aktive olan fosfolipaz A₂ enzimi araşidonik asit kaskadını uyararak lökotrienler ve prostaglandinler gibi mediatör maddelerin üretiminde artışa yol açar. Bu mediatör maddeler de polimorf nüveli lökositler, nötrofiller, monosit, eozinofil ve granülositleri aktive ederek oksidan moleküller salgırlar.

5. Sitokrom P – 450, KO ve NADPH oksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur (Mccord ve Omar 1993).

6. Nötrofillerde oluşan oksijen metabolitleri: İmmün bir uyarı, kemotaktik faktörler veya fagosite edilebilir partiküllerin etkisi ile nötrofiller aktive olabilir. Bu aktivasyon sonucu nötrofil membranına bağlı NADPH oksidaz enzim sistemi uyarılır ve süperoksit radikali meydana gelir. Bu olay respiratory burst (patlama) olarak adlandırılır. Nötrofillerde yüksek konsantrasyonda bulunan bir diğer enzim de miyeloperoksidaz'dır. Miyeloperoksidaz lizozomal bir enzimdir ve NADPH oksidaz'ın etkisi ile oluşan H₂O₂'i kullanarak klor, brom ve iyot gibi halojenleri okside edebilir ve böylece hipohalöz asitler meydana gelir. Hipohalöz asitler çok güçlü oksidanlardır ve

biyolojik moleküllerin çoğu ile reaksiyon verirler. Nötrofillerde süperoksit radikali ve hipohalöz asitlerin reaksiyonu sonucu hidroksil radikali de meydana gelir.

7. Peroksizomlar ve lizozomlardaki metabolik olaylar: Peroksizomlar H_2O_2 'in hücredeki en önemli kaynağıdır. Peroksizomlarda bulunan D-aminoasit oksidaz ve L- α -hidroksiasit oksidaz enzimleri H_2O_2 oluşumundan sorumludurlar. Peroksizomlarda aynı zamanda fazla miktarda katalaz enzimi de bulunur ve bu enzim H_2O_2 'in hasar verici etkilerini azaltır.

8. Stres: Stres sırasında katekolaminlerin düzeyinde meydana gelen artış oksidan maddelerin üretiminde artışa yol açarak bir çok hastalığı tetikleyebilir.

9. Yaşlanma süreci: Oksidan moleküllerin düzeyi yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir.

10. Organizmada serbest demir ve bakır gibi minerallerin fazlalığı, oksidanların oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar (Vallyatyan ve Shi 1997).

2. 1. 2. 2. Eksojen kaynaklar:

1. Yüksek oksijen konsantrasyonu (hiperoksi)
2. İyonizan radyasyon: 'OH kaynağı olması nedeniyle oldukça önemlidir.
3. Sigara
4. Ksenobiyotikler: Vücuda yabancı kimyasal maddelerdir (örn. ilaçlar, gıdalardaki katkı maddeleri, çevre kirliliğine neden olan maddeler-kimyasal karsinojenler) (Vallyatyan ve Shi 1997).

2. 1. 2. 3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarı İle İlişkili Hastalıklar

Oksidatif stres ve buna bağlı biyolojik etkilerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında kalp damar hastalıkları, diyabet, kronik renal yetmezlik, bazı kanser türleri, nöro-dejeneratif hastalıklar, katarakt, respiratuar distres sendromu, romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları bulunur.

SOR ile makromoleküller (protein, DNA, lipit, karbohidrat) arasındaki etkileşimler reversibl ve irreversibl oksidatif modifikasyonlara neden olabilir:

- DNA / RNA üzerine etki: Deoksiriboz halkası yarılması, baz hasarı, zincir kırılmaları sonucunda mutasyonlar, translasyonel hatalar ve protein sentezi inhibisyonu ortaya çıkar.
- Proteinlere etki: Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol grupları modifikasyonu meydana gelir. Sonuçta enzim aktivitelerinde değişimler, iyon transportu değişimleri, hücre içine Ca^{+2} girişinde artış olur.
- Poliansatüre yağ asitlerine etki: Lipit peroksidasyon ürünleri oluşturur. Sonuçta hücre membran akışkanlığında azalma, permeabilite değişiklikleri, membrana bağlı enzimlerin aktivitelerinde değişiklikler olur.
- Karbonhidratlara etki: Özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve oksoaldehitler (glioksal, vs.) oluşur. Antimitotik özellik gösteren oksoaldehitler karsinogenez ve yaşlanmada rol oynarlar (Zima ve ark. 1995).

2. 1. 3. Antioksidan Mekanizmalar

Oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan veya kısmen tamir eden moleküllere “antioksidanlar” denir (Yu, 1994). Vücut, oksidatif stres sonucu oluşabilecek hasarı engellemek için antioksidan vitaminler, GSH, antioksidan enzimler ve sülfidrillerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Genel olarak antioksidan vitaminler (E Vitamini , β - karoten gibi) serbest radikalleri ve tek oksijeni direkt olarak yakalayarak (trapping) etkisiz hale getirirler. GSH ve diğer tiyol kaynakları ise hücrel oksidasyon ve redüksiyonda (redox) önemli rol oynarlar. SOD, KAT ve GSH-Px gibi antioksidan enzimler SOR’lerin bir elektron redüksiyonunu katalizlerler. Antioksidanların hücrel düzeyleri bir çok fizyolojik, patolojik ve besinsel faktörlerden etkilenir. Antioksidanlar etkilerini başlıca şu yollarla gösterirler (Gutteridge 1995, Ji 1995):

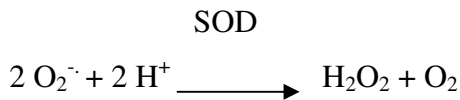
1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi veya ortamdaki uzaklaştırılması
2. Katalitik metal iyonlarının uzaklaştırılması
3. O_2^- , H_2O_2 gibi bazı SOR’lerinin ortamdaki uzaklaştırılması
4. Zincir reaksiyonunun kırılması
5. Tek oksijen üzerine çöpçü veya söndürücü etki gösterilmesi

SOR ile etkileşip onları tutma ve daha zayıf bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirme işlemine çöpçü (scavenging) etki denir. Doğal antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu tip bir etki ile SOR' in etkilerini azaltmaya çalışırlar (Gutteridge, 1995). SOR ile etkileşip onlara bir hidrojen aktararak onların aktivitelerini azaltan veya inhibe eden moleküllerin etkinliğine söndürücü (quencher) etki denir. Vitaminler, flavanoidler, mannitol vb. moleküller böyle bir etki gösterirler. Serbest oksijen radikalleriyle oluşabilen zincirleme reaksiyonları yavaşlatan veya sonlandıran antioksidanların etkinliğine ise zincir kırıcı (chain breaking) etki denir. Hemoglobin ve seruloplazmin antioksidan etkilerini bu şekilde gösterirler (Gutteridge 1995, Ji 1995). Bir çok antioksidan, yukarıdaki etkilerden birkaç tanesini bir arada gösterebilmektedir. Antioksidanları etki mekanizmalarına veya organizmadaki lokalizasyonlarına göre sınıflandırmak mümkündür (Gutteridge 1995, Ji 1995).

2. 1. 3. 1. Enzim Yapısındaki Antioksidanlar

2. 1. 3. 1. Süperoksit Dismutaz (SOD) (E. C. 1. 15. 1. 1)

SOD enzimi vasküler endotelde bulunan en önemli antioksidan enzimlerden birisidir ve endotel hücreleri ile düz kas hücreleri arasında bol miktarda bulunur. Normalde damar duvarında süperoksit radikallerini detoksifiye ederek lipid peroksidasyonunu ve ateroskleroz gelişimini önler. Hücrede serbest oksijen radikalleri oluşurken ilk basamakta O_2^- meydana geldiği ve SOD enzimi bu radikalın dismutasyonunu sağladığı için, hücre içindeki ilk savunma sistemini bu enzim oluşturmaktadır (Petkau 1986, Cao ve Chen 1991, Gutteridge 1995, Kuyvenhoven ve Meinders 1999).



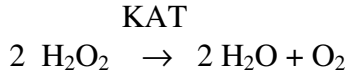
Süperoksit radikali kendi başına çok toksik olmamasına rağmen, serbest radikal zincir reaksiyonuna yol açabildiği için ortamdan uzaklaştırılması önemlidir.

SOD'ın farklı izoenzimleri mevcuttur. Sitosolik SOD ve vasküler endotele bağlı bulunan ekstrasellüler SOD'ın kofaktörleri bakır ve çinkodur (CuZn-SOD). Bu enzimlerin aktivitelerinden bakır, stabilitelelerinden çinko sorumludur. Mitokondrial

SOD'ın kofaktörü ise mangandır (Mn-SOD). Ayrıca, bazı bakterilerde de Fe-SOD saptanmıştır (Cao ve Chen 1991, Gutteridge 1995, Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Nozik-Grayck ve ark. 2005).

2. 1. 3. 1. 2. Katalaz (E.C.1.11.1.6)

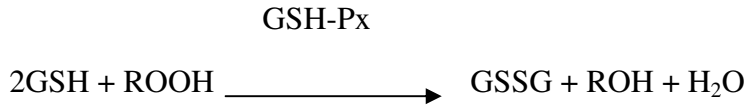
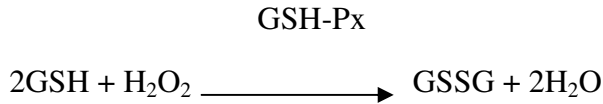
KAT başlıca peroksizomlarda lokalize ve yapısında 4 “hem” prostetik grubu bulunan bir hemoproteindir. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir. SOD aracılığıyla oluşan H₂O₂ hidrojen peroksit bir radikal olmamasına karşın en reaktif SOR olan HO· radikalinin öncüsü olduğu için birçok SOR'den daha fazla oksidatif hasara neden olur. KAT hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene parçalar.



KAT, hidrojen peroksitin yanı sıra metil-, etil-hidroperoksitler gibi küçük moleküllü lipid hidroperoksitleri de indirger.

1. 1. 3. 1. 3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) (E. C. 1. 11. 1. 9.)

Glutatyon peroksidaz eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidan olup hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerin redüksiyonunu katalizler.



Her iki reaksiyonda da GSH hidrojen vericisi olarak kullanılır.

Selenyuma bağımlı GSH-Px, 4 selenyum atomu içeren tetramerik yapıda bir enzimdir. %70'i sitozol, %30' u mitokondride bulunur. Enzimin aktivitesi özellikle karaciğer ve eritrositlerde yüksektir (Yu 1994, Gutteridge 1995, Tessier ve ark. 1995, Robertson ve ark. 2003).

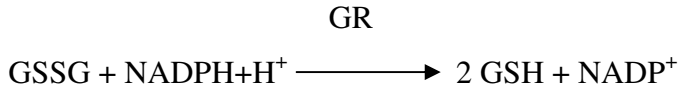
2. 1. 3. 1. 4. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) (E. C.1.1.1.49)

G6PD (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz), pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olup intrasellüler NADPH' ın da başlıca kaynağıdır. Üretilen NADPH ise serbest radikallerin detoksifikasyonunda rol oynayan GSH-Px enziminin aktivitesi için gerekli olan indirgenmiş GSH sağlamaktadır.

Son yapılan çalışmalarda G6PD'nin vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde de serbest radikallere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca G6PD'nin vasküler endotelial hücrelerde NADPH'ı kofaktör olarak kullanan eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) enziminin aktivitesi için de gerekli olduğu ve eksikliğinde eNOS'ın yeterli aktivite gösteremeyerek süperoksit radikali üretmeye başladığı ve sonuçta LDL oksidasyonunun tetiklenebileceği gösterilmiştir (Tian ve ark. 1999, Leopold ve ark. 2001).

2. 1. 3. 1. 5. Glutasyon Redüktaz (GR) (1.6.4.2)

Glutasyon redüktaz enzimi NADPH varlığında GSSG (okside glutasyon) nin tekrar redükte GSH a dönüşümünü katalizleyerek antioksidan aktivitenin devamını sağlar (Bompart ve ark. 1990).



2. 1. 3. 1. 6. Paraoksonaz

PON adını ilk kez bir organofosfat olan paration'un vücuttaki aktif metaboliti olan paraoksonu hidrolize etmesinden almıştır. Başlıca karaciğerde sentezlenen PON enziminin aktivite ve stabilitesi için Ca^{+2} iyonu gereklidir. PON ayrıca arilesteraz aktivitesine de sahiptir ve arilesteraz aktivitesinin, PON aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (Aviram ve ark. 1998a, 1998b).

Son yıllarda ateroskleroz etyopatogenezinde rolü olduğu öne sürülen mekanizmalardan birisi LPO (lipoprotein oksidasyonu) dur. Hücre dışı ezimlerinden biri olan PON ile lipoprotein oksidasyonu arasındaki ilişki ilgi çeken yeni araştırma alanlarından birisidir. Eckerson ve ark. (1983), Mackness ve ark. (1998), La Du ve ark. (1999), Durrington ve ark. (2001), PON' un, HDL-K'ün bir bileşeni olduğunu ve

ateroskleroz gelişim prosesindeki ilk adım olan LDL' in okside olmasını önleyerek ateroskleroz gelişimini engellediğini veya azalttığını öne sürmüşlerdir.

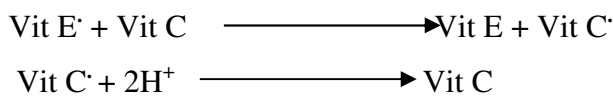
Aslında halen PON' un LDL oksidasyonuna karşı koruyucu mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda kabul gören en geçerli görüş paraoksonazinkine benzer ester bağlarının okside lipit ürünlerinde de olduğu ve enzimin, bu bağları substrat olarak kabul ederek hidroliz ettiği (peroksidaz benzeri aktivite) (Mackness ve ark. 1991, Aviram 1993, Costa ve ark. 2005). Sonuçta PON lipit peroksidasyonunu azaltır, LDL ve HDL'yi oksidasyondan korur ve bu özelliği ile ateroskleroz riskini de azaltmış olur. Yapılan çalışmalarda PON aktivitesinin çeşitli nutrisyonel ve ilaç tedavileri ile değişiklik gösterdiği saptanmıştır. C vitamini, E vitamini, flavonoidler (quercetin, glabridin), polifenol içeren gıdalar (şarap, çay, meyve suyu) ve az miktarda alkol alımının PON aktivitesini arttırdığı, sigara, yüksek kolesterol, insülin direnci, doymuş yağ tüketiminin ise PON aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Aviram ve ark. 1999).

1. 1. 3. 2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

1. 1. 3. 2. 1. C Vitamini (Askorbik Asit)

Suda eriyen bir vitamin olan askorbik asit hücre dışındaki en önemli antioksidandır. Çok güçlü bir indirgeyici olan C vitamini;

- a. Süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi indirger.
- b. Aktif nötrofil ve monositlerden kaynaklanan oksidanları nötralize eder.
- c. Lipit peroksidasyonu başlamadan önce sulu ortamdaki peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girerek membranları peroksidatif hasardan korur.
- d. LDL oksidasyonunu önler ve elektronları membrandaki E vitaminine transfer eder.
- e. Oluşan E vitamini radikalini redükte ederek E vitaminini yeniden oluşturur. Böylece E vitamininin yeniden kullanılabilmesini sağlar. Ayrıca, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller (Goldfarb 1993, Yu 1994, Tiidus ve Houston 1995).



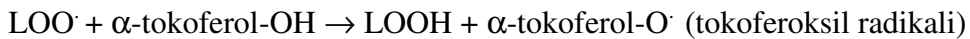
C vitamini ideal bir elektron vericisidir. Çünkü elektronunu verdiği zaman oluşan serbest radikal ara ürünü (semihidroaskorbik asit) diğer serbest radikaller ile karşılaştırıldığında non-reaktiftir. C vitamini hidrofilik bir molekül olduğu için sulu ortamlarda E vitaminine göre daha iyi bir antioksidandır. Suda çözünebilen diğer antioksidanlarla kıyaslandığında ise plazma lipit peroksidasyonunu engelleyen en iyi antioksidandır (Goldfarb 1993) .

KAH (kardiyovasküler hastalık) da yapılan birçok çalışmada diğer antioksidanlar gibi seviyeleri düşük bulunmaktadır ve her ne kadar bazı karşıt bulguların elde edildiği çalışmalar olsa da birçok çalışma ile KAH riski ile C vitamini seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

2. 1. 3. 2. 2. E Vitamini (Tokoferol)

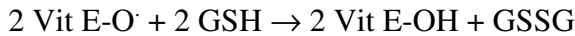
E vitamini tokoferol yapısında olup α , β , γ ve δ olarak dört formu bulunmaktadır. α -tokoferol doğal dağılımı en geniş ve biyolojik aktivitesi en fazla olanıdır. Antioksidan etkisi en fazla olan α -tokoferolün yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özellik de bu gruptan kaynaklanır (Reilly ve ark. 1991).

En yüksek E vitamini konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden korur. E vitamini, O_2^- , $HO\cdot$, $LOO\cdot$ (lipit peroksil radikali) ni ve diğer radikalleri temizler ve lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Lipit peroksil radikallerini yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir (Bast ve ark. 1991, Halliwell ve Chirico 1993, Halliwell 1994, Stahl ve Sies 1997).



Oluşan α -tokoferol-O \cdot (tokoferoksil radikali) stabildir ve kendi kendine lipit peroksidasyonu başlatmak için yeterince reaktif değildir. Glukuronik asitle oksidasyona uğrayarak safra yolu ile atılır.

E vitamini ve GSH-Px serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. GSH-Px oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini de sentezlerini engeller. Ayrıca GSH-Px' in yapısına katılan Se^{+2} un organizmadan kaybını önler ve enzimi aktif şekilde tutar. E vitamini okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve GSH tarafından yeniden indirgenebilir (Packer 1991).



E vitamininin ayrıca kolesterol metabolizmasını da direkt olarak etkilediği bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, diyete eklenen E vitamininin serum kolesterolünü azalttığı gösterilmiş ve plazma kolesterolü ile E vitamini düzeylerinin ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Plazma antioksidan düzeyleri ile KAH görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, plazma E vitamini düzeyleri düşük olan insanlarda iskemik kalp hastalıklarından ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur

KAH varlığında antioksidan vitamin kullanımının (özellikle E vitamini) olumlu etkileri birçok gözlemsel epidemiyolojik ve kontrollü randomize çalışmada bildirilmiştir Prasad ve arkadaşları (2003) hiperkolesterolemiye bağlı olarak ateroskleroz geliştirilen tavşanlara günde 40 mg/kg (140 U/kg) E vitamini verdiklerinde total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğunu saptamışlardır. Buna karşılık E vitamini ve koroner kalp hastalığından ölüm riski konusunda yapılmış diğer epidemiyolojik çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, antioksidan özellikteki bu vitaminin organizmadaki etkilerinin kapsamlı olarak incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

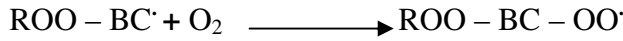
2. 1. 3. 2. 3. A Vitamini (β - Karoten)

Yağda eriyen bir vitamin olan vitamin A siklohekzenil halkası taşıyan bir poliizopren bileşiğidir. A vitamini, bu vitaminin biyolojik aktivitesini gösteren hayvansal kaynaklı tüm bileşikleri kapsayan genel bir terimdir. Bunlar retinol, retinoik asit ve retinaldir. İçlerinden yalnızca retinol, vitamin A'nın tüm aktivitesini gösterirken,

diğerleri vitamin A' nın ancak bazı aktivitelerini yerine getirmektedir. Sebzelerde A vitamini, 2 molekül retinalin birleşmesi ile oluşan bir pigment olan β-karoten formunda bir provitamin olarak bulunur. A vitamininin metabolik ön maddesi olan β-karoten antioksidan özelliklerini “quencher etki” ile göstermektedir. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumludur. Son derece güçlü bir “singlet” O₂ temizleyicisi olan β-karoten ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyon verip lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu önleyebilir. Görme, üreme, büyüme ve epitel hücre sağlığında da rol oynar



Her β-karoten molekülü 2 peroksil radikalini bağlayarak ortamdan uzaklaştırır. Ortamdaki oksijen konsantrasyonunun yüksek olması halinde ise reaktif bir peroksil radikali oluşur (Yu 1994).



Karotenoidlerin kardiyoprotektif etkilerini destekleyen epidemiyolojik veriler son birkaç yılda giderek artmıştır. Hennekens ve arkadaşları (1998) β-karoten alımının yüksek olduğu kişilerde, düşük olanlara göre KAH riskinde %22'lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

2. 1. 3. 2. 4. Glutatyon (GSH):

Önemli bir intrasellüler antioksidan olan GSH glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden meydana gelmiş bir tripeptittir. GSH'a antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. GSH süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit ile direkt reaksiyona girerek antioksidan etki gösterir ve hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Bunun dışında proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur (Sies 1999, Shimizu ve Morita 1992).

2. 1. 3. 2. 5. Ürik Asit

Ürik asitin antioksidan etkisini nasıl gösterdiği hakkında değişik görüşler vardır. Bazı yayınlara göre C vitaminini oksidasyondan koruyarak, bazılarına göre geçiş metal iyonlarını (Fe, Cu) bağlayarak, bir kısmına göre de radikal çöpçüsü olarak (süperoksit radikali, hidroksil radikali) antioksidan etki gösterdiği savunulmaktadır (Yu 1994).

2. 1. 3. 2. 6. Seruloplazmin

Bakır bağlayıcı bir glikoprotein olan seruloplazmin oksidoredüktaz aktivitesine sahiptir ve böylece oksijenden türemiş (örneğin, $\cdot\text{OH}$) SOR'ni etkisizleştirmektedir. Ayrıca, SOR oluşumunu uyaran bakırı da bağlayarak antioksidan etki göstermektedir (Yu 1994, Memişoğulları ve Bakan 2004).

2. 1. 3. 2. 7. Transferrin

Transferrin, plazmada bulunan demir bağlayıcı bir glikoproteindir ve yaklaşık 1/3'ü demir ile yüklü olup plazmada serbest demir dolaşımını büyük ölçüde engellemektedir. Bu özelliği ile demirin uyardığı serbest radikal oluşumunu önleyen bir antioksidandır (Yu 1994, Memişoğulları ve Bakan 2004).

2. 1. 3. 2. 8. Ferritin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarına kolayca girmesini önleyen bir proteindir (Yu 1994).

2. 1. 3. 2. 9. Bilirubin

Bilirubin fizyolojik bir antioksidandır ve plazma antioksidan aktivitenin %10 – 30'nu bilirubin oluşturur. Zincir kırıcı ve çöpçü etkileri vardır (Hatfield ve Barclay 2004).

2. 2. Diyabet ve Oksidatif Stres İle İlişkisi

Oksidatif stres, oksidan oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması durumudur (West 2000, Singh ve ark. 2001). Oksidatif stres diyabet, kalp hastalıkları, yaşlanma gibi pek çok olayın patogenezi ile yakın ilişkidir. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitusta oksidatif stresin arttığı belirtilmiş

fakat mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Akkuş ve ark. 1996, Sundaram ve ark. 1996, Nutthall ve ark. 1999, Büyükocak ve ark. 2000, Kesavulu ve ark. 2001, Singh ve ark. 2001). Genel olarak kabul edilen görüş diyabetik koşulda gözlenen hipergliseminin, glukoz oksidasyonuna, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonuna ve poliyol yolunu içine alan kompleks mekanizmalar sonucu serbest radikallerin oluşmasına neden olduğudur. Nonenzimatik glikasyon, enzimlerin yardımı olmaksızın, glukozun kimyasal olarak, proteinlerin amino gruplarıyla bağlanması sonucu gerçekleşmektedir. Nonenzimatik glikasyonun klasik bir örneği; glikozillenmiş hemoglobin olan HbA_{1c}'nin oluşumudur. Nonenzimatik glikasyonun derecesi doğrudan kan glukozu ile ilgili olduğu için, diyabette HbA_{1c} oranı artar (Türk 2001).

Poliyol yolunda, glukozun sorbitole metabolize edilmesi sonucu NADPH miktarının azalması, okside glutatyonun redükte forma dönüşüm hızını yavaşlatarak antioksidan kapasiteyi negatif yönde etkilemektedir (Sechi ve ark. 1997, Sözman ve ark. 1999). Yapılan çalışmalar hücre içindeki yüksek glukozun, tercihen poliyol yoluyla metabolize edildiğini göstermektedir. Glukoz, aldoz reduktaz tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol de sorbitol dehidrogenaz tarafından fruktoza oksitlenmektedir. NADPH, aldoz reduktaz aktivitesi için gereklidir. Bu yüzden, NADPH'nin azalması poliyol yolunun artışına neden olmaktadır (Lee ve Chung 1999). Tüm bu mekanizmalar sonucunda oluşan serbest radikallerin oksidatif strese neden olabileceği ve bu durumun ateroskleroz gibi diyabetik komplikasyonların oluşmasına yada ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Diyabetik koşulda oksidatif stresin oluşmasına neden hiperglisemi olduğuna göre glisemik kontrol bu koşulda önem kazanmaktadır.

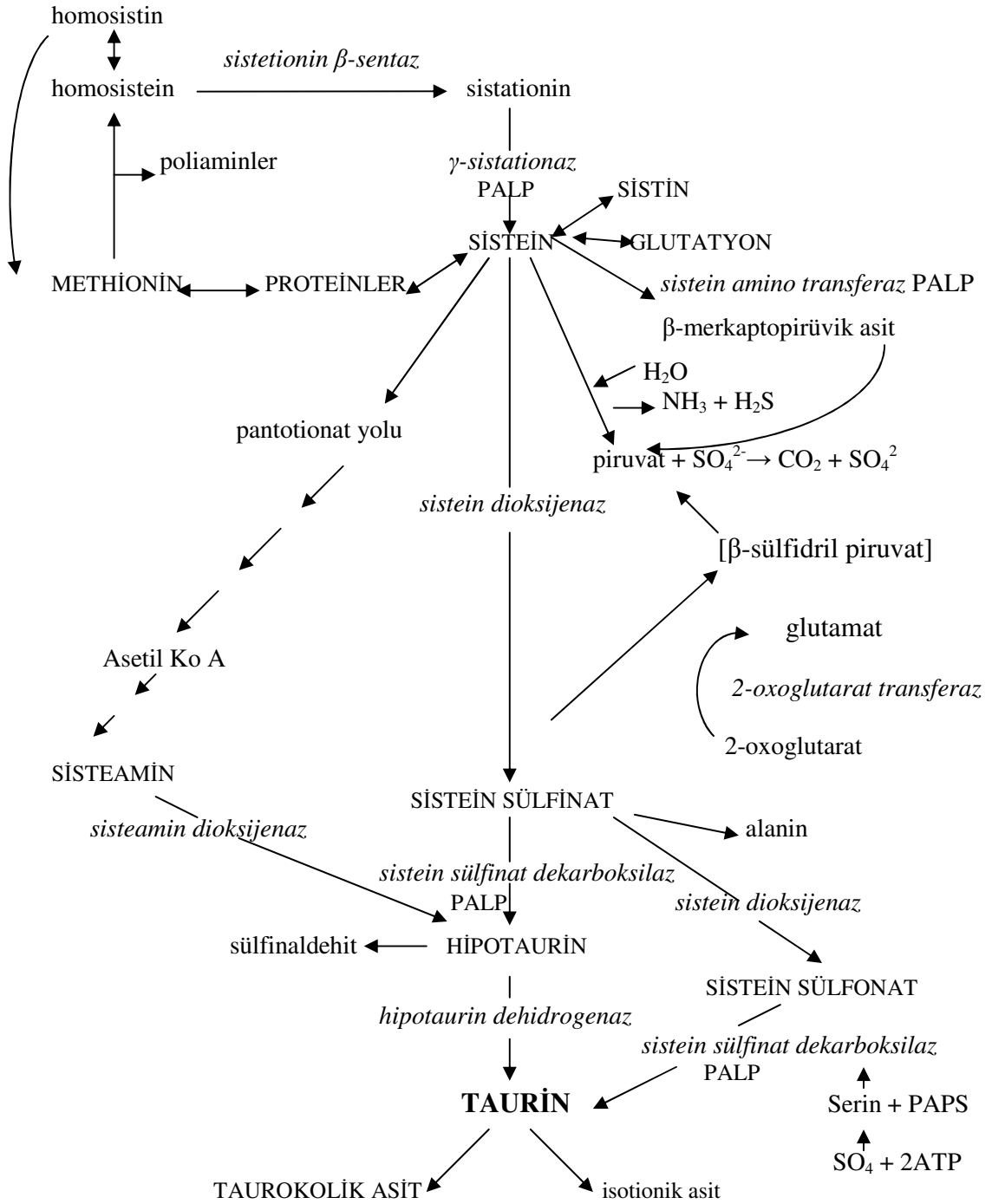
2. 3. Taurinin Biyosentezi, alımı ,taşınımı ve diyabet ile ilişkisi

Taurin (2- Aminoetilsülfonik asit), protein sentezine katılmayan, sülfür içeren serbest bir aminoasittir. Methionin ve sistein metabolizmasının son ürünü olan taurinin başlıca sentez yeri karaciğerdir (Spaeth ve Schneider 1974, Waterfield 1994b, Birsdall 1998). Taurinin, tüm karnivorlarda kolesterolün suda çözünebilen safra asitlerine dönüşümünü sağladığı bildirilmiştir. Hayvan dokularında yüksek konsantrasyonda bulunur. Bazı algler hariç bitki hücrelerinde bulunmaz. Örneğin 70 kg olan bir erkeğin 70 g taurin içerdiği hesaplanmıştır (Jacobsen ve Smith 1968). Kalp 25-30 mM , akciğer 11-17mM, nötrofil 50-60 mM, retina 50-70 mM düzeyde taurin içerir (Green ve ark.,

1991) . Plazma, serebrospinal sıvı ve ekstrasellüler sıvı gibi vücut sıvıları ise 10-100 μM arasında, düşük oranda taurin içermekte olup, fizyolojik rolü tam olarak açık değildir (Hansen 2001).

Taurinin sentezinde üç metabolik yol izlenmektedir (Şekil 2. 1).

1. Sisteinin, sistein dioksijenaz tarafından sülfonata oksidasyonu ve ardından da taurine dekarboksilasyonu.
2. Sisteinin sistein sülfonata oksidasyonu ve ardından sistein sülfinat dekarboksilaz tarafından hipotaurine dekarboksilasyonu, hipotaurinin de hipotaurin dehidrojenaz yoluyla taurine oksidasyonu.
3. Sisteinin fosfopentotenat ile reaksiyonu (pantotionat yolu) sonucu sisteamin oluşumu ve bunun da hipotaurine oksidasyonu (Hosokawa ve ark.1988, De La Rosa ve Stipanuk 1985)



Şekil 2.1. Taurinin Sentezindeki Metabolik Yollar (Timbrell ve ark., 1995)

Yapılan araştırmalar sonucu diyetteki sülfür içeren aminoasitlerin sistein dioksijenaz enzimini uyararak taurin sentezini arttırdıkları ileri sürülmüştür. Taurin sentezi türlere göre önemli oranda farklılık göstermektedir. Örnek verilecek olursak; sıçanlar ve fareler insanlardan çok daha fazla sentez kapasitesine sahip iken (Huxtable ve Lippincott 1982, Worden ve Stipanuk, 1985), kedilerde ise bu sentezin olmadığı belirtilmiştir (Hayes ve Sturman 1981, Huxtable 1992, Markwell ve Earle 1995). Taurin genelde deniz ürünü ya da et ile sağlanmakta olup seviyeleri önemli ölçüde diyet kompozisyonuna bağlıdır (Hayes ve Sturman 1981, O' Flaherty ve ark. 1997, Stapleton ve ark. 1998). Vejeteryanlarda taurinin plazma seviyeleri omnivor seviyelerinin yaklaşık % 50' sidir (Laidlaw ve ark. 1988) . Günlük atılımın 10-250 mg olduğu tahmin edilmektedir (Hansen 2001).

Deneysel ve klinik çalışmalarda taurinin hipoglisemik (McCallum ve Sivertz 1942, Kulakowski ve Matura 1984), hipolipidemik (Birdsall 1998, Mochizuki ve Yokogoshi 2001) ve antioksidan (Gordon ve Heller 1992, Timbrel ve ark. 1995) özelliğinin yanında normal retina, (Sturman 1981, Geggel ve ark. 1985, Azuma ve ark. 1987, Timbrel ve ark. 1995, Birdsall 1998) gelişmesini sağladığı, fetal nöron hücrelerinde DNA ve protein sentezini arttırdığı (Hales ve Barker 1992, Barker 1998) hücreleri plazma osmolaritesinde değişikliklere bağlı olarak koruduğu (Schaffer ve Azuma 1992, Timbrel ve ark. 1995) ayrıca trombositlerde, kalp ve vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum seviyeleri üzerinde düzenleyici etkileri olduğu belirtilmiştir (Schaffer ve Azuma 1983, Takihara ve ark. 1985, Timbrel ve ark. 1995).

Taurinin hipoglisemik özelliği ilk olarak 1942' de Mc Callum ve Sivertz tarafından keşfedilmiştir. Daha sonrasında bu bulguyu destekleyen çalışmalar yapılmış olmasına karşın taurinin tip 2 diyabet üzerine ekisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunduğu görülmektedir. Tokunaga ve arkadaşları (1979) taurinle beslenen ve sonrasında STZ enjeksiyonu ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, kontrol gruplarına göre taurinin STZ nin pankreasta sebep olduğu nekrosis, sitoplazmanın koagölasyonu ve beta hücrelerinde nukleus kaybı gibi morfolojik değişikleri önlemenin yanında hiperglisemiye karşı koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, taurinin sistein ve methionini koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve pankreastaki taurin düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir. Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda taurin ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. De Luca ve arkadaşları (2001) diyabetli hastaların

plazma ve trombositlerinde taurin seviyesinin azaldığını belirtmişlerdir. Brons ve arkadaşları (2004) tip 2 diabetli hastalarda 8 hafta süre ile 1.5 g taurin ilavesinin yükselmiş lipit düzeylerini ve kan glukoz düzeylerini etkilemediğini belirtmişlerdir. Fakat Elizavora ve arkadaşları (1996) yine Franconi ve arkadaşları (1995) tip 2 diyabetli hastalara 30 gün süre ile günde iki kez 0.5 mg taurin verildiğinde kan glukoz düzeyinin azaldığını belirtmişlerdir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda hem diyabet hemde kontrol sıçanlarda taurinin LDL, HDL, TC ve TG düzeylerini azalttığını ve taurinin hipolipidemik özelliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar taurinin hipolipidemik etki mekanizmalarını iki şekilde açıklamışlardır:

- 1- Safra asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan ve kolesterol safra asidi dönüşümünü sağlayan 7- α Hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırmak ve böylece fekal atılımını arttırarak plazma seviyelerini düşürmek.
- 2- Direkt olarak safra asitlerinin konjugasyonunu ve sekresyonunu arttırmak ve yine kolesterolün safra ile safra asitleri şeklinde atılımını arttırarak serum seviyelerini düşürmek (Birdsall 1998).

Taurinin bir çok hayvanda hemen hemen tüm dokularda bulunması, protein sentezine katılmaması, aminoasit havuzunun büyük çoğunluğunu oluşturması onun vücutta çok önemli fonksiyonlara sahip olduğunu desteklemektedir (Gordon ve Heller 1992, Timbrel ve ark. 1995) .

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3. 1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar:

Deneyde Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 32 adet 300- 350 g ağırlığında Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneysel çalışmaya başlamadan 20 gün önce ısısı 18°C-22°C arasında sabit tutulan özel odaya alındılar. Dört sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildiler ve standart diyet (pelet) yem ile beslendiler. Sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı.

3. 2. Hayvanların Gruplandırılması:

Deney grupları, her biri 8 sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı

Grup 1: Normal kontrol sıçanlar (K)

Grup 2: Oral olarak taurin alan normal sıçanlar (K + T)

Grup 3: Diyabetik kontrol sıçanlar (D)

Grup 4: Oral olarak taurin alan diyabetik sıçanlar (D + T)

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinin etik koşullarına uygun olarak planlandı.

3. 3. Diyabetin Oluşturulması ve Taurin Tedavisi:

Tip 2 diyabet, serum fizyolojikte çözülen nikotinamidin (45mg/kg). intraperitoneal enjeksiyonundan 15 dk sonra pH' ı 4.5 olan 20 mM sodyum sitrat tamponu içerisinde çözülen STZ (streptozotosin) in (65mg/kg) sıçanlara tek doz intraperitoneal enjeksiyonu ile oluşturuldu (Masiello ve ark. 1998). Kontrol grubu sıçanlarına da tek doz intraperitoneal sitrat enjeksiyonu yapıldı. Deney grubunu oluşturan sıçanlardan enjeksiyondan 48 saat sonra kuyrukları kesilerek kan glukoz düzeyleri tayin edildi. Sıçanların kan glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dL olarak saptandığında diyabetik oldukları düşünülerek deneysel çalışma başlatıldı.

Diyabet oluşturulduktan bir hafta sonra grup 2 ve 4 sıçanlarının içme suyuna taurin (%1) 5 hafta süre ile eklendi. Sıçanların içme suyu günlük olarak hazırlandı ve 24 saatlik sıvı tüketimi takip edildi. Ayrıca deney süresi bitimi olan 5 haftalık süre içinde sıçanların yem tüketimleri günlük olarak, kan glukoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ise haftada bir kez olmak üzere ölçüldü. Kan glukoz düzeyleri sıçanların kuyrukları

kesilerek alınan kanda glukometrede glukostix stripleri kullanılarak (Abbot Glucometer Medisense Products, USA) ölçüldü.

3. 4. Örneklerin Toplanması

Deney süresi bitiminden sonra kan örnekleri, bir kuru tüp, bir heparinli ve iki EDTA'lı tüpe, 0.18 x 40 mm' lik iğne yardımı ile (Vacutainer, İngiltere) hafif eter anestezisi altında, sıçanların kalbinden ponksiyonla alındı. GSH-Px için heparinli tüpten 300 µl ve SOD için hemogram tüpünden (EDTA'lı) 500 µl tam kan ayrıldı. Diğer kan örnekleri 1500 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Serum insulin düzeyleri radioimmunoassay (Diagnostic Products Corporation, USA) ile ölçüldü. Hemen çalışılmayacak olan parametreler [serum PON, arilesteraz, plazma MDA (malondialdehit), E vitamini, HDL, TK, TAOK (serum)] için ayrılan örnekler -20 °C' de saklandı. SOD için hazırlanan numuneler (0,5 mL EDTA'lı tam kan alındı ve 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı ve aspire edildi. Kalan eritrositler, her yıkamada 3 mL % 0,9 NaCl kullanılarak 4 defa yıkandı ve eritrosit paketi şeklinde saklandı), GSH-Px (heparinli tam kandan) buzdolabında saklanarak 3 gün içinde çalışıldı. Kalp, kas, karaciğer, ve iskelet kası dokuları kan alımının hemen ardından çıkartılarak, serum fizyolojik ile yıkandı ve çalışılıncaya kadar -20 °C' de saklandı.

3. 5. Araç ve Gereçler

1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı, "Shimadzu LC-10AT" (Japonya)
2. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1202" (Japonya)
3. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1601" (Japonya)
4. Su banyosu, "Julabo UC" (Almanya)
5. Santrifüj, "Sanyo Mistral 2000 R" (İngiltere)
6. Santrifüj, "Janetzki T 32" (Almanya)
7. Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
8. Otomatik pipet (10 µL), "Gilson" (ABD)
9. Otomatik pipet (20 µL), "Gilson" (ABD)

10. Otomatik pipet (20-200µL), "Eppendorf" (Almanya)
11. Otomatik pipet (500-5000µL), "Eppendorf" (Almanya)
12. Otomatik pipet (200-1000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
13. Derin dondurucu (-20° C), "Uğur" (Türkiye)
14. Buzdolabı "Arçelik" (Türkiye)
15. Abbot Glucometer Medisense Products (ABD)
16. Kantar (Türkiye)

3. 6. Ticari Kitler

1. Kolesterol, "Randox Lab." (İngiltere) Lot.no:1132 F, Kat.no : CH200
2. SOD (Ransod), "Randox Lab." (İngiltere) Lot.no:0019 J, Kat.no: SD125
3. GSH-Px (Ransel), "Randox Lab." (İngiltere) Lot.no:1764 J, Kat.no : RS504
4. Total Antioksidan Kapasite (TAOK), "Randox Lab." (İngiltere) Lot no: 138NX, Kat.no: 2137J.

3. 7. Kimyasal Malzemeler

1. 2-Tiyobarbitürik asit (TBA) (>% 98), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : T 5500
2. n-Bütül alkol, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : S 15,467-9
3. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6462
4. Paraokson (Dietyl p-nitrofenil fosfat), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no:D9286
5. Fenil asetat (% 99), "Aldrich" (A.B.D.) Kat.no: 10,872-3
6. Sodyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6400
7. Tris, "Merck" (Almanya) Kat.no : 8387
8. Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 2389
9. Glisin, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4201
10. Sodyum dihidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6345
11. Potasyum dihidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4871
12. Potasyum ferri siyanür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4971
13. Potasyum siyanür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4966
14. Sodyum bikarbonat, "Horasan Kimya" (Türkiye)
15. Metafosforik asit, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : 6250
16. Metanol (HPLC grade), "BDH" (Almanya) Kat.no :15250

17. E vitamini standartı: α -tokoferol, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : T-3251
18. Potasyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat no. 4935
19. Sodyum dodesil sülfat (SDS), "Fluka" Kat.no. 71728
20. Bütanol, "Merck" (Almanya) Kat no. K 24430988
21. Asetik asit, "Kimetsan" (Türkiye) Kat no. KIM-AA/01GC
22. Piridin, "Merck" (Almanya) Kat no. 7462
23. 1,1,3,3-Tetramethoxy-propane, "Fluka" Kat no. 87670
24. Taurin, "Sigma" (A. B. D.) Kat no: T-0625.

3. 8. Yöntemler

3. 8. 1. Serum Total Kolesterol Ölçümü

Serum total kolesterol konsantrasyonu enzimatik kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde 20 μ l serum 2 ml kolesterol ayırıcı ile 37 C'de 5 dakika inkübe edildi ve 505 nm'de absorbansı ölçüldü.

Hesaplanma : Numune absorbansı / Standart absorbansı X Standart konsantrasyonu (200 mg/dL) = mg / dL serum total kolesterolü.

3. 8. 2. Serum HDL- K Ölçümü

Bu yöntemde, Apo B içeren lipoproteinlerin +2 değerlikli katyonların varlığında sülfatlanmış polisakkaritlerle (dekstran sülfat + Mg^{+2}) çöktürüldükten sonra, süpernatanda kalan HDL' nin kolesterol içeriğinin ölçülmesidir. Yöntemde 1 ml serum ile 0.1 ml presipitan karıştırıldı, 30 dk. oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra 30 dk 3000 rpm' de santrifüj edildi. Süpernatandan 0.1 ml alınarak kolesterol miktarı ölçüldü. Sonuç 1:1 sulandırma oranı ile çarpıldı. 20 μ l serum 2 ml kolesterol ayırıcı ile 37 C'de 10 dakika inkübe edildi ve 500 nm'de absorbansı ölçüldü.

Hesaplanma : Numune absorbansı / Standart absorbansı X Standart konsantrasyonu (200 mg/dL) = mg / dL serum HDL kolesterolü.

3. 8. 3. Serum Trigliserit Ölçümü

Serum trigliserit total kolesterol konsantrasyonu enzimatik kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde 20 μ l serum 2 ml kolesterol ayırıcı ile 37 C'de 10 dakika inkübe edildi ve 546 nm'de absorbansı ölçüldü.

Hesaplanma : Numune absorbansı / Standart absorbansı X Standart konsantrasyonu
(200 mg/dL) = mg / dL.

3. 8. 4. Eritrosit SOD Aktivitesinin Ölçümü

SOD aktivitesi kit (Ransod) kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde ksantin, KO enziminin katalizi ile O_2^- radikali oluşturur. Oluşan radikal 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-feniltetrazolyumklorid (İNT) ile reaksiyona girer ve pembe renkli bir bileşik oluşturur veya SOD enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile dismutasyona uğrayarak H_2O_2 ve O_2 meydana gelir. Böylece İNT ile reaksiyona giren O_2^- miktarı azaldığı için reaksiyon inhibe olur. Burada SOD aktivitesinin ölçümü, yukarıdaki reaksiyonun inhibisyon derecesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Açığa çıkan pembe renk SOD aktivitesi ile ters orantılıdır.

Ayıraçlar :

- 1- 0.01 M fosfat tamponu (pH 7.0): 0.68 g KH_2PO_4 ve 0.71 g Na_2HPO_4 tartılarak 9 dL distile suda çözüldü ve pH'ı kontrol edilip 1 L' ye tamamlandı.
- 2- Ransod substrat: Ksantin 0,05 mmol/L , İ.N.T. 0.025 mmol/L
- 3- Ransod tampon: CAPS 40 mmol/L , pH 10.2 ; EDTA 0.94 mmol/L
- 4- Ransod XO: 80 Ü/L
- 5- Ransod standart: 5.4 Ü/mL

SOD aktivitesi ölçümü için, 0.5 mL tam kanın eritrosit paketi alındı ve hacmi soğuk distile su ile 2 mL' ye tamamlandı. Bu karışım +4 °C de 15 dakika bekletilerek hemolizat elde edildi. Hemolizat 0.01 M fosfat tamponu (pH 7.0) ile 25 kez sulandırıldı. Böylece ilk başta alınan 0.5 mL tam kan 100 defa sulandırılmış oldu. Deney 37° C' lik şartlarda gerçekleştirildi.

Çizelge 3. 1. Eritrosit SOD Aktivitesinin Ölçümü, Deneyin Yapılışı

| | Ayıraç Körü | Standart | Örnek |
|------------------------|--------------------|-----------------|--------------|
| Fosfat tamponu | 25 µL | - | - |
| Dilüe hemolizat | - | - | 25 µL |
| Standart | - | 25 µL | - |
| Substrat | 850 µL | 850 µL | 850 µL |
| Karıştırıldı. | | | |
| Ksantin Oksidaz | 125 µL | 125 µL | 125 µL |

Tüpler karıştırıldı ve 30 saniye bekledikten sonra her bir tüp için spektrofotometrede 505 nm dalga boyunda absorbans sıfırlandı ve tam 3 dakika sonra son absorbans kaydedilerek $\Delta A/dk$ hesaplandı. SOD aktivitesi, iki seri standart çözeltisi hazırlanarak elde edilen standart eğri grafiği üzerinden kit kataloğunda tarif edildiği gibi hesaplandı. Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

3. 8. 5. Eritrosit GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü

GSH-Px aktivitesi kit (Ransel) kullanılarak ölçüldü. GSH-Px enzimi, glutatyonun (GSH) kümenhidroperoksit tarafından oksidasyonunu katalizlemektedir. Meydana gelen okside glutatyon, glutatyon redüktaz ve NADPH varlığında hızla redükte olurken aynı anda NADPH okside olarak $NADP^+$ 'ye dönüşmektedir. Bu esnada 340 nm deki absorbans azalması (ΔAbs) GSH-Px aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Ayıraçlar:

1. Ransel ayıraç: GSH (4 mmol/L), GR (≥ 0.5 Ü/L) ve NADPH (0.34 mmol/L)
2. Ransel tampon: 4.3 mmol/L EDTA içeren 0.05 molar fosfat tamponu (pH:7.2)
3. Ransel kümenhidroperoksit: 0.18 mmol/L
4. Ransel sulandırıcı ayıraç
5. Double Drabkin ayırıcı: 50 mg potasyum siyanid ve 200 mg potasyum ferri siyanid ve 1 g sodyum bikarbonat tartılarak hacim distile su ile 500 mL' ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı:

GSH-Px aktivitesinin ölçümü için, 50 µL tam kan 1 mL Ransel sulandırıcı ayıraç ile seyreltilerek hemolizat elde edildi ve 5 dakika bekletildikten sonra 1 mL Double Drabkin ayırıcı ile karıştırıldı. Bu karışım en geç 20 dakika içinde kullanıldı. 1 mL Ransel ayırıcı üzerine yukarıdaki karışımdan 20 µL konuldu. 37 °C lik su banyosunda 5 dakika bekletildikten sonra reaksiyonu başlatmak için üzerine kümenhidroperoksit çözeltisinden 40 µL ilave edildi. Tam 1 dakika sonra başlangıç absorbansı kaydedilerek süre başlatıldı. 1. dakika ve 2. dakikada absorbanslar kaydedildi ve dakikadaki absorbans azalması ($\Delta\text{Abs}/\text{dk}$) hesaplandı. Kör olarak çalışma çözeltisine örnek yerine 20 µL distile su konuldu. Absorbans ölçümleri spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda yapıldı.

Hesaplanma:

Numune aktivitesi kör aktivitesinden çıkarıldı ve çıkan sonuç 41 ile çarpıldı. Ü/L enzim aktivitesini veren bu değer numunenin Drabkin ayırıcı ile ölçülmüş g/L cinsinden hemoglobin değerine bölünerek hesaplandı (Ref;Ransel kit). Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

3. 8. 6 Serum Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve arkadaşlarının (1983) tanımladığı yöntemle yapıldı. PON aktivitesinin saptanması amacıyla pH:10.5'da 0.05 M glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson içeren 2,5 ml'lik karışıma 15,62 µL serum eklendi. Paraoksona PON'un etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25 °C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda (Molar absorbtivite katsayısı= 18,290 M⁻¹ cm⁻¹) ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer düşülerek gerçek absorbans değeri elde edildi. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

4. 8. 7. Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve arkadaşlarının (1983) yöntemine göre yapıldı. Reaksiyon karışımı pH:8.0'de 9.0 mM tris (hidroksimetil) aminometan/HCl tamponu içinde 0.9 mM CaCl₂ ve 1.0 mM fenilasetat içeriyordu. Reaksiyon 2.5 mL tampon/substrat ayıracına 1:3 oranında tamponla sulandırılmış 16,66 µL numune eklenmesiyle başlatıldı. Fenilasetat'ın hidrolizi ile açığa çıkan fenol oluşumu 270 nm dalga boyunda saptandı. 10. ve 70. saniyede absorbanslar kaydedildi ve böylece bir dakikada açığa çıkan fenol miktarı saptandı (Molar absorbtivite katsayısı=1310 M⁻¹cm⁻¹). Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum arilesteraz aktivitesi Ü/L olarak ifade edildi.

3. 8. 8. Plazma E Vitamini Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Plazma E vitamini konsantrasyonu Teissier ve arkadaşlarının (1996) tanımladığı yöntemle göre HPLC ile ölçüldü. Yöntemde 50 µL ışıktan korunmuş plazma 950 µL HPLC grade saf methanol ile karıştırıldı ve 1600 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra 50 µL süpernatant alınıp dalga boyu 292 nm ve mobil faz (HPLC grade methanol) akış hızı 1 mL/dakika olan HPLC'ye injekte edildi. Sonuçlar α-tokoferol standardı (Sigma, %95'lik) ile hazırlanan standart eğri grafiği ile değerlendirildi ve mg/dL olarak verildi.

3. 8. 9. Serum Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü

Serum total antioksidan kapasitesi kit kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde ABTS (2,2'-Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]), peroksidaz ve hidrojen peroksit ile inkübe edildiği zaman 600 nm. de absorbans veren mavi-yeşil renkli ABTS radikali oluşur. Numunenin içeriğindeki antioksidan kapasite ile doğru orantılı olarak renkte meydana gelen azalma spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Çizelge. 3. 2. Serum Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü, Deneyinyapılışı

| | Ayıraç Körü | Standart | Örnek |
|--|---|--|---|
| Bidistile H₂O | 20 µL | - | - |
| Standart | - | 20 Ml | - |
| Numune | - | - | 20 µL |
| Kromojen | 1 mL | 1 mL | 1 mL |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vortekslendi. • 600 nm.de | 37° C' de 5 dakika absorbans okundu. | inkübe edildi. (Abs ₁). | |
| Substrat | 200 µL | 200 µL | 200 µL |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vortekslendi. | Tam olarak 3 | dakika sonra | absorbans okundu. (Abs ₂) |

$$\Delta\text{Abs} = \text{Abs}_2 - \text{Abs}_1$$

Hesaplanma:

Kit kataloğunda tarif edildiği gibi yapıldı. Sonuçlar mmol/L olarak verildi.

3. 8. 10. Doku (Kalp, Karaciğer, Böbrek ve Gastrocnemius kası) MDA Düzeyi Ölçümü

Doku MDA düzeyi ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) tanımladığı yöntemle yapıldı.

Hesaplanma : Numune absorbansı / Standart absorbansı X Standart konsantrasyonu
(100 mg/dL) = nmol/mg doku.

Çizelge. 3. 3. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü, Deneyin Yapılışı

| | Ayıraç körü | Standart | Örnek |
|------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 0.2 ml. distile su | 0.2 ml standart | 0.2g. Homojenat |
| Sodyum dodesil sülfat | 0.2 mL | 0.2 mL | 0.2 mL |
| Asetik asit | 1.5 mL | 1.5 mL | 1.5 mL |
| TBA | 1.5 mL | 1.5 mL | 1.5 mL |
| Distile su | 0.6 mL | 0.6 mL | 0.6 mL |
| • Vortekslendi. | 60 dk kaynatıldı. | Buzlu suda | Soğutuldu. |
| Distile su | 1 mL | 1 mL | 1 mL |
| N-Bütanol / Piridin | 5 mL | 5 mL | 5 mL |
| • Vortekslendi. | 20 dk 3000 rpm' de santrifüj edildi. | | |
| • Üst faz abs. | 532 nm' de köre karşı okundu. | | |

3. 8. 11 Plazma MDA Düzeyi Ölçümü

MDA düzeyi ölçümü Young ve arkadaşlarının (1991) tanımladığı yönteme göre yapıldı. Yöntem, tiyobarbiturik asit ile lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır. Analiz Shimadzu LC-10AT model yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı ile yapıldı. Plazma MDA analizinde aşağıdaki özellikler kullanıldı.

Mobil faz bileşimi: % 50 metanol (HPLC grade)

% 50 25 mM fosfat tamponu (pH:6.5)

Mobil faz akış hızı: 0.8 mL/dk

Kolon: 10 cm uzunluğunda, 10 mm çapında C18 kolon kullanıldı.

Dalga boyu: 532 nm

Deneyin yapılışı :

Kör, numune ve standart tüplerinin her birine 500 µL 0.36 M fosforik asit (H_3PO_4), 500 µL 0.44 M tiyobarbitürik asit, 900 µL distile su ve 50 µL sırasıyla, distile su, serum veya standart eklendi. Reaksiyon karışımı 100° C' de 1 saat inkübe edildi. Su banyosundan çıkarıldıktan sonra 10 dk 4° C' de soğutuldu. Bu reaksiyon karışımından 400 µL alınarak üzerine 720 µL metanol (HPLC grade) ve 80 µL 1 M sodyum hidroksit eklendi. 1500xg' de 10 dk santrifüj edildikten sonra metanol fazından 50 µL alınarak HPLC' ye enjekte edildi.

Hesaplanma :

0.5, 1, 2, 4 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetraetoksiopropan standartları ile çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Yaklaşık 4.dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

3. 9. İstatistiksel Analiz

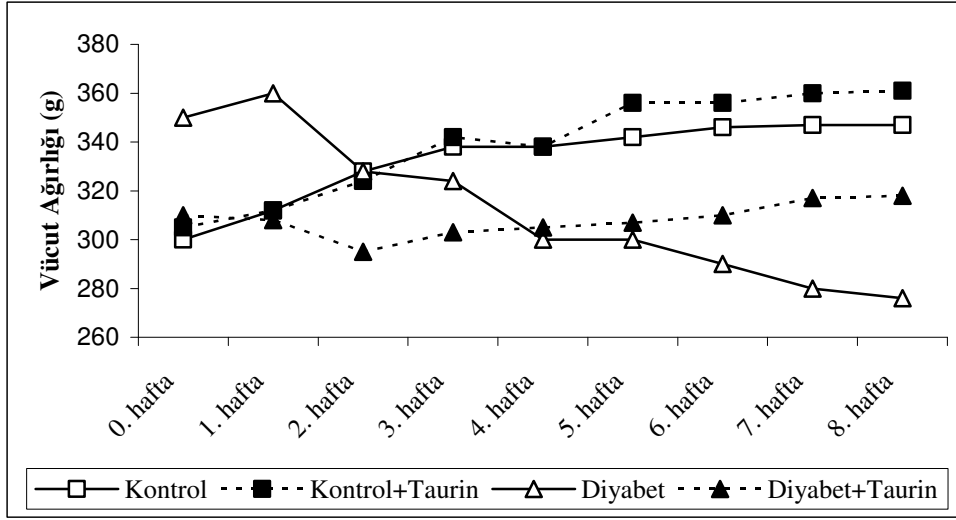
İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of Social Sciences for Windows Standart Version 11.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak p<0.05 olanlara Mann-Whitney U testi uygulandı. Testlerde p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

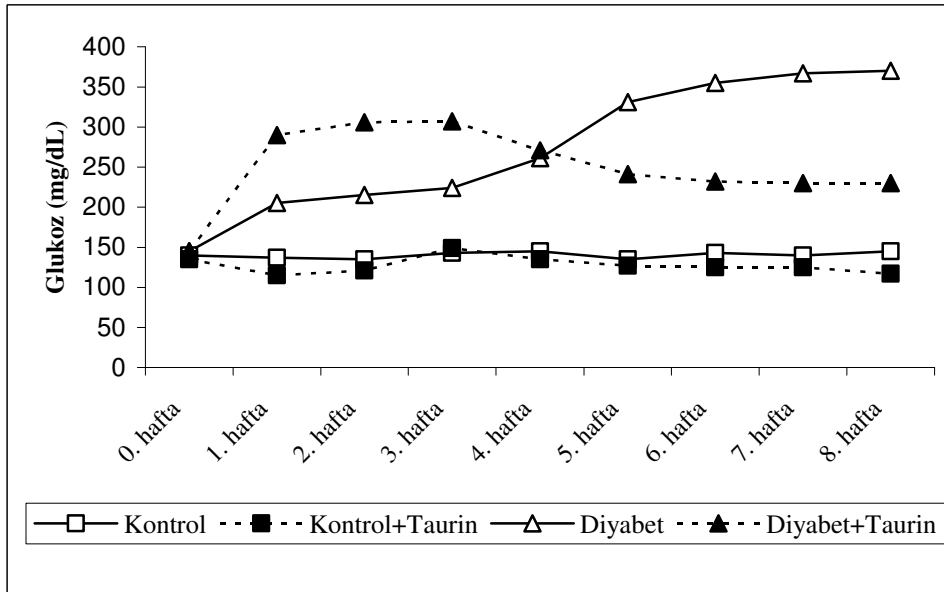
Kontrol + Taurin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yem alımı (sırasıyla 24 ± 1 g/24s ve 19 ± 1 g/24s, $p<0.01$) ve sıvı alımında (sırasıyla 45 ± 1 mL/24s ve 38 ± 2 mL/24s, $p<0.05$) anlamlı bir artış saptanırken serum TG düzeyinde ise anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla 60 ± 5 ve 85 ± 9 ve, $p<0.05$). Ayrıca bu grupta vücut ağırlığı, serum insülin, kan glukoz, TK ve HDL-K düzeyinde anlamlı bir değişim bulunmadı.

Diyabet grubunda kontrol grubuna göre, yem alımı (sırasıyla 30 ± 3 g/24s ve 19 ± 1 g/24s, $p<0.05$), sıvı alımı (sırasıyla 83 ± 13 mL/24s ve 38 ± 2 mL/24s, $p<0.05$), kan glukoz (sırasıyla 277 ± 11 mg/dL ve 134 ± 7 mg/dL, $p<0.01$), serum TK (sırasıyla 165 ± 6 mg/dL ve 127 ± 5 mg/dL, $p<0.01$) ve serum TG (sırasıyla 115 ± 3 mg/dL ve 85 ± 9 mg/dL, $p<0.05$) düzeylerinde anlamlı bir artış, vücut ağırlığı (sırasıyla 315 ± 11 g ve 344 ± 3 g, $p<0.05$) ve serum insülin düzeyinde ise anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla 24.57 ± 1.60 mIU/mL ve 31.0 ± 0.41 mIU/mL, $p<0.05$). Aynı zamanda bu grupta serum HDL-K düzeyinde (37 ± 2 mg/dL ve 46 ± 2 mg/dL, $p<0.01$) anlamlı bir azalma saptandı.

Yem, sıvı alımı ve vücut ağırlığında Diyabet + Taurin grubunda diyabet grubu na göre anlamlı bir değişim gözlenmezken, insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış (sırasıyla 49.71 ± 6.07 mIU/mL ve 24.57 ± 1.60 mIU/mL, $p<0.01$) ve kan glukoz düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (sırasıyla 248 ± 34 mg/dL ve 277 ± 11 mg/dL, $p<0.05$) (Çizelge 4.1.). Aynı zamanda bu grupta serum TK (sırasıyla 121 ± 5 mg/dL ve 165 ± 6 mg/dL, $p<0.01$), serum TG (sırasıyla 68 ± 4 mg/dL ve 115 ± 3 mg/dL, $p<0.01$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. HDL-K düzeyinde ise anlamlı bir değişim saptanmadı (Çizelge 4. 2.).



Şekil 4. 1. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında sekiz haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi.



Şekil 4. 2. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında sekiz haftalık periyotta meydana gelen kan glukozu değişimi.

Çizelge 4. 1. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri (Ort ± SEM).

| Parametre | Kontrol | Kontrol+Taurin | Diyabet | Diyabet+Taurin |
|------------------------|-------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Yem alımı (g/24s) | 19 ± 1 | 24 ± 1 ^{a**} | 30 ± 3 ^{a*} | 26 ± 2 |
| Sıvı alımı (mL/24s) | 38 ± 2 | 45 ± 1 ^{a*} | 83 ± 13 ^{a*} | 85 ± 9 |
| Vücut Ağırlığı (g) | 341 ± 7 | 344 ± 3 | 315 ± 11 ^{a*} | 304 ± 4 |
| Glukoz (mg/dL) | 134 ± 7 | 129 ± 2 | 277 ± 11 ^{a**} | 248 ± 34 ^{b*} |
| İnsülin (mIU/mL) | 31.0 ± 0.41 | 27.8 ± 1.86 | 24.57 ± 1.60 ^{a*} | 49.71 ± 6.07 ^{b**} |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Çizelge 4. 2. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri (Ort ± SEM).

| Parametre | Kontrol | Kontrol+Taurin | Diyabet | Diyabet+Taurin |
|--------------------------------|---------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Total Kolesterol (mg/dL) | 127 ± 5 | 123 ± 10 | 165 ± 6 ^{a**} | 121 ± 5 ^{b**} |
| Trigliserit (mg/dL) | 85 ± 9 | 60 ± 5 ^{a*} | 115 ± 3 ^{a*} | 68 ± 4 ^{b**} |
| HDL- Kolesterol (mg/dL) | 46 ± 2 | 41 ± 2 | 37 ± 2 ^{a**} | 47 ± 2 |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Kontrol + Taurin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum TAOK (sırasıyla 1.96 ± 0.59 mmol/L ve 0.98 ± 0.43 mmol/L , $p<0.05$) ve serum E vitamini düzeylerinde (11.61 ± 0.64 mg/dL ve 8.14 ± 1.47 mg/dL, $p<0.05$) anlamlı bir artış saptandı.

Diyabet grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eritrosit GSH-Px (sırasıyla 21.5 ± 0.5 Ü/mL ve 14.0 ± 1.7 Ü/mL, $p<0.05$) ve eritrosit SOD (sırasıyla 2954 ± 193 Ü/g Hb ve 2272 ± 214 Ü/g Hb, $p<0.05$) aktiviteleri istatistiksel olarak yüksek bulundu. Ayrıca bu grupta serum E vitamini düzeyleri (sırasıyla 14.54 ± 1.2 mg/dL ve 8.14 ± 1.47 mg/dL, $p<0.05$) anlamlı şekilde daha yüksek saptanırken, serum TAOK düzeylerinde ve E vit/TK oranında anlamlı bir fark saptanmadı. Diyabet + Taurin grubu diyabet grubu ile karşılaştırıldığında eritrosit GSH-Px (sırasıyla 24.4 ± 3.6 Ü/mL ve 21.5 ± 0.52 Ü/mL, $p<0.05$), eritrosit SOD aktivitesinin (sırasıyla 3679 ± 335 Ü/g Hb ve 2954 ± 193 Ü/g Hb, $p<0.01$), serum TAOK düzeyinin (sırasıyla 1.30 ± 0.34 mmol/L ve 1.13 ± 0.34 mmol/L, $p<0.05$) ve E Vit/TK oranının (sırasıyla 4.85 ± 0.33 µmol/mmol ve 3.42 ± 0.26 µmol/mmol, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Fakat serum E vitamini düzeyinde ise anlamlı bir değişim saptanmadı (Çizelge 4. 3.).

Çizelge 4. 3. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında eritrosit glutatyon peroksidaz, eritrosit süperoksit dismutaz aktiviteleri, E vitamini seviyeleri ve serum total antioksidan kapasite düzeyleri (Ort ± SEM).

| Parametre | Kontrol | Kontrol+Taurin | Diyabet | Diyabet+Taurin |
|-------------------------------|-------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Eritrosit GSH-Px Ü/mL | 14.0 ± 1.7 | 18.9 ± 1 | 21.5 ± 0.5 ^{a*} | 24.4 ± 3.6 ^{b*} |
| Eritrosit SOD (Ü/g Hb) | 2272 ± 214 | 3116 ± 444 | 2954 ± 193 ^{a*} | 3679 ± 335 ^{b**} |
| Serum TAOK (mmol/L) | 0.98 ± 0.43 | 1.96 ± 0.59 ^{a*} | 1.13 ± 0.34 | 1.30 ± 0,34 ^{b*} |
| E vitamini (mg/dL) | 8.14 ± 1.47 | 11.61 ± 0.64 ^{a*} | 14.54 ± 1.2 ^{a*} | 15.17 ± 0.81 |
| E vitamini /TK (µmol/mmol) | 2.61 ± 0.45 | 3.55 ± 0.21 | 3.42 ± 0.26 | 4.85 ± 0.33 ^{b*} |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Kontrol + Taurin grubunda kontrol grubuna göre PON aktivitesi ve arilesteraz aktivitesinde anlamlı bir fark saptanmadı. Diyabet grubunda kontrol grubuna göre PON aktivitesi (sırasıyla 77 ± 3 Ü/L ve 101 ± 7 Ü/L, p<0.05) ve arilesteraz aktivitesi (sırasıyla 42 ± 5 Ü/L ve 63 ± 33 Ü/L, p<0.05) anlamlı olarak azaldı. Diyabet + Taurin grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ise PON aktivitesinde (sırasıyla 143 ± 14 Ü/L ve 77 ± 3 Ü/L, p<0.01) ve arilesteraz aktivitesinde (sırasıyla 61 ± 4 Ü/L ve 42 ± 5 Ü/L, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (Çizelge 4. 4.).

Kontrol + Taurin grubunda kontrol grubuna göre kalp (sırasıyla 196.75 ± 12 nmol/mg doku ve 257.92 ± 22.2 nmol/mg doku, p<0.05), kas (sırasıyla 145.39 ± 9.87 nmol/mg doku ve 193.52 ± 8.4 nmol/mg doku, p<0.05), karaciğer (sırasıyla 181.35 ± 11.12 nmol/mg doku ve 227.07 ± 15.5 nmol/mg doku, p<0.05), böbrek (sırasıyla 266.18 ± 7.43 nmol/mg doku ve 342.34 ± 27.92 nmol/mg doku, p<0.05) ve plazma

(sırasıyla 0.82 ± 0.07 nmol/mL ve 1.29 ± 0.12 nmol/mL, $p < 0.05$) MDA düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptandı.

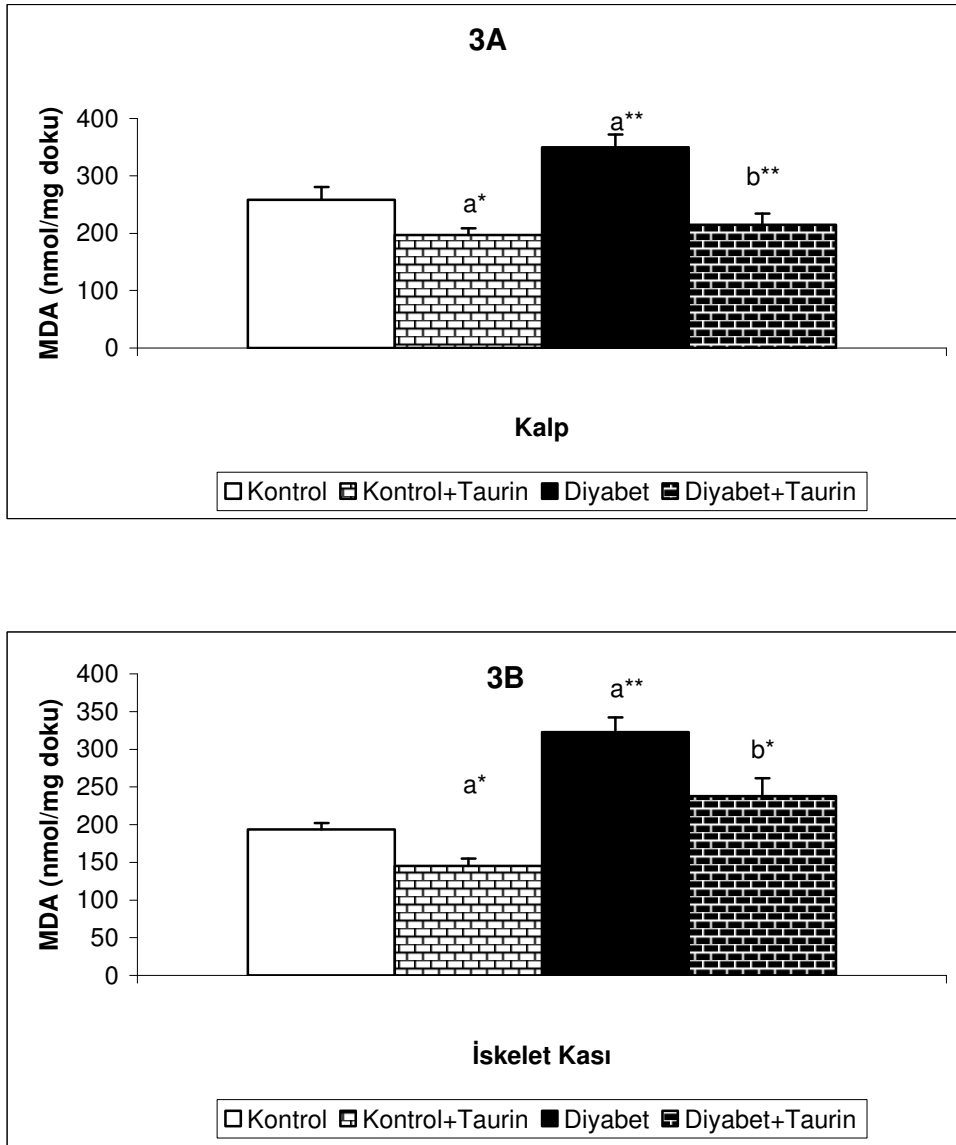
Diyabet grubunda kontrol grubuna göre kalp (sırasıyla $349,62 \pm 22,77$ nmol/mg doku ve $257.92 \pm 22,2$ nmol/mg doku, $p < 0.01$) (Şekil 4. 3A), kas (sırasıyla 322.69 ± 19.64 nmol/mg doku ve $193.52 \pm 8,4$ nmol/mg doku, $p < 0.01$) (Şekil 4. 3B), karaciğer (sırasıyla 285.18 ± 13.66 nmol/mg doku ve 227.07 ± 15.5 nmol/mg doku, $p < 0.05$) (Şekil 4. 3C), böbrek (sırasıyla 463.08 ± 23.02 nmol/mg doku ve 342.34 ± 27.92 nmol/mg doku, $p < 0.05$) (Şekil 4. 3D) doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Aynı zamanda bu grupta plazma MDA düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı (sırasıyla 1.67 ± 0.08 nmol/mL ve $1,29 \pm 0.12$ nmol/mL, $p < 0.01$) (Şekil 4. 4.).

Diyabet + Taurin grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında kalp (sırasıyla 214.51 ± 19.77 nmol/mg doku ve 349.62 ± 22.77 nmol/mg dL, $p < 0.01$), kas (sırasıyla 237.75 ± 23.61 nmol/mg ve 322.69 ± 19.64 nmol/mg, $p < 0.05$), karaciğer (sırasıyla 171.85 ± 16.43 nmol/mg doku ve 285.18 ± 13.66 nmol/mg doku, $p < 0.01$) böbrek dokularında (sırasıyla 403 ± 28.0 ve 463.07 ± 23.02 , $p < 0.05$) ve plazma (sırasıyla 1.28 ± 0.04 nmol/mL ve 1.67 ± 0.07 , $p < 0.01$) MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Şekil 4. 3, Şekil 4. 4).

Çizelge 4. 4. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri (Ort \pm SEM).

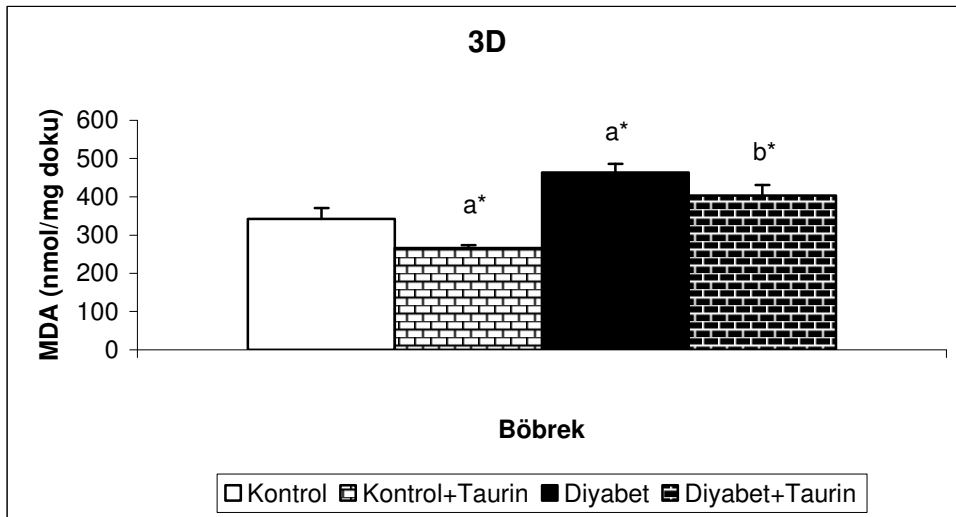
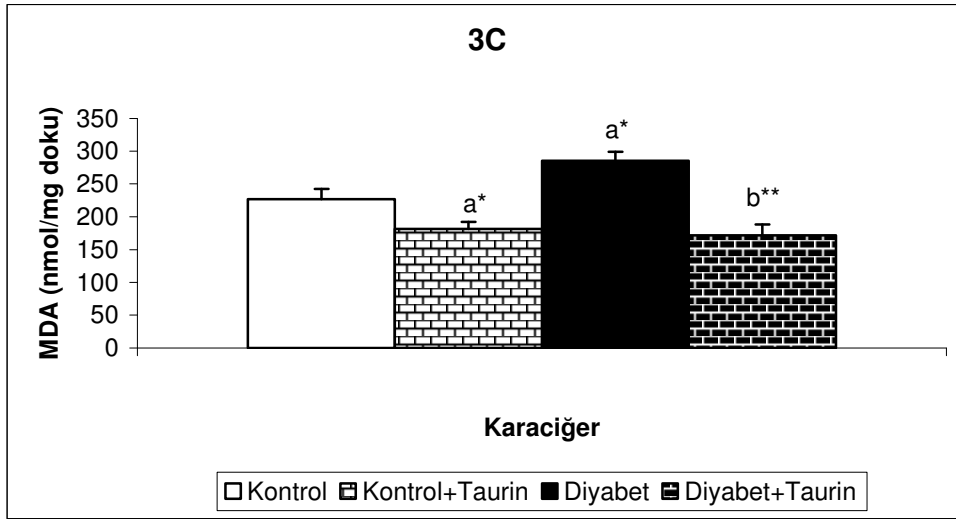
| Parametre | Kontrol | Kontrol+Taurin | Diyabet | Diyabet+Taurin |
|-------------------|-------------|----------------|-----------------|--------------------|
| PON (Ü/L) | 101 ± 7 | 137 ± 11 | $77 \pm 3^{a*}$ | $143 \pm 14^{b**}$ |
| Arilesteraz (Ü/L) | 63 ± 33 | 67 ± 1 | $42 \pm 5^{a*}$ | $61 \pm 4^{b*}$ |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

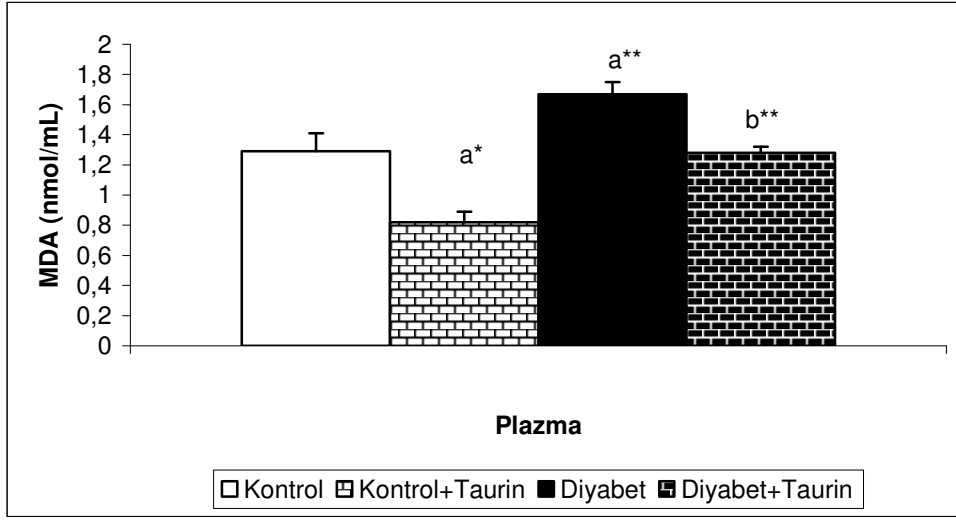


Şekil 4. 3. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında, kalp (3A), kas (3B), karaciğer (3C) ve böbrek (3D) MDA düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



Şekil 4. 4. Kontrol, Kontrol + Taurin, Diyabet ve Diyabet + Taurin gruplarında, plazma malondialdehit düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada STZ-nikotinamit ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yem, sıvı alımında, kan glukoz ve serum TG, TK düzeylerindeki artış, vücut ağırlığı ve insülin düzeylerinde görülen azalma diyabet tablosunun oluştuğunu yansıtan bulgular olarak yorumlandı. Bu çalışmada diyabet grubuna taurin verildiğinde diyabet grubuna göre insülin düzeyinde anlamlı artış ve buna paralel olarak kan glukoz düzeyinde de anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı. Farklı çalışmalarda diyabette taurin ilavesinin artmış kan glukozunu azalttığı (Anuradha ve Balakrishnan 1999, Nakaya ve ark. 2000) ve azalmış insülin sekresyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (Nandhini ve Anuradha 2002). Bu çalışmada kan glukoz ve insülin düzeylerinde gözlediğimiz değişiklikler taurinin hipoglisemik ve insülin düzeyini artırma özelliği olduğunu gösteren çalışmalarla uyum göstermektedir.

Diyabette saptanan lipit ve lipoprotein düzeyinde gözlenen artışlar ateroskleroz oluşma riskini arttıracak faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada diyabette lipit düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (Steiner 1999, Hansen 2001, Sözmen ve ark. 2001, Michael ve ark. 2002). Bu çalışmada da diyabet grubunda kontrol grubuna göre serum TK ve TG düzeylerinde gözlenen artış bu konuda yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir (Steiner 1999, Sözmen ve ark. 2001). Diyabette gözlenen serum TG ve TK düzeylerindeki artışın nedeni insülinin, hormona duyarlı lipaz enzimini inhibe etmesinden kaynaklanabileceği gibi periferik depolardan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonundaki artışından da kaynaklanabilir. Hem Kontrol + Taurin hem de Diyabet + Taurin gruplarında TK ve TG düzeylerinde gözlenen azalmalar taurinin hipolipidemik özelliğini belirten çalışmalarla uyumludur (Birdsall 1998, Militante ve Lombardini 2004). Bilindiği gibi safra asitlerinin konjugasyonunda taurin önemli bir role sahiptir. Safra asitleri, taurin ve glisinle konjuge edilerek kolesterolün vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Dolayısıyla taurin ve glisin gibi amino asitlerin varlığı ya da miktarı safra yolu ile uzaklaştırılacak kolesterol için önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada hem kontrol hem de diyabet grubunda taurin ilavesi sonucu serum TG ve TK düzeylerinde gözlenen azalma taurin ilavesi ile daha fazla kolesterolün taurin konjugantı olarak vücuttan uzaklaştırılması sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Lipit peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri MDA düzeylerinde gözlenen değişikliklerdir (Janero 1990, Sabari ve ark. 2002). Plazma ve doku MDA düzeyleri ölçümü bu amaçla kullanılan parametrelerden biridir. Çalışmada diyabet grubunda hem plazma hem de doku MDA düzeylerinde saptanan artışlar bu konuda yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir. MDA düzeylerinde bulunan artış serum lipit düzeyleri ve/veya yetersiz antioksidan savunma sonucu gelişebilir. Diyabet grubunda saptanan hiperlipidemi, lipit peroksidasyonu için lipitlerin substrat olarak kullanılmasına neden olabilir ki bu da MDA düzeylerinde gördüğümüz artışı desteklemektedir (Petty ve ark. 1990). Kontrol + Taurin ve Diyabet + Taurin gruplarında hem plazma hem de doku MDA düzeylerinde saptanan azalma taurinin hipolipidemik etkisini yansıtmaktadır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda taurinin bir antioksidan olarak kalp, karaciğer gibi dokuları toksik ajanlara karşı koruduğu ve MDA düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (Nakashima ve ark. 1982, Azuma ve ark. 1987, Wang Q ve ark. 1991). MDA düzeylerinde saptanan azalma ve K + T grubunda serum TAOK düzeylerinde gözlenen artış aynı zamanda taurinin antioksidan özelliğe sahip olduğunu belirten çalışmaları da destekler niteliktedir.

Oksidatif stres prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanların lehine bozulması sonucu oluşan bir tablodur. Oksidatif stresten korunmak için vücutta antioksidan enzim sistemleri ve vitaminler önemli role sahiptir. Antioksidan enzimlerden biri olan PON, HDL-K'ün bir bileşeni olup, gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu önleyerek aterosklerotik süreçte koruyucu rol oynayan bir enzimdir. PON'un ateroskleroz gelişiminde ilk basamak olan LDL oksidasyonunu önlediği veya azalttığı düşünülmektedir (Watson ve ark. 1995, Navab ve ark. 1997, Mackness ve ark. 1998). PON ayrıca HDL'yi de oksidasyondan korur. Deneysel ve klinik olarak yapılan çalışmalarda serum paraoksonaz aktivitesinin diyabette azaldığı belirtilmiştir (Patel ve ark. 1990). Mackness ve ark. 1998 diyabette azalan paraoksonaz aktivitesinin HDL'nin glikasyonu yüzünden olabileceğini belirtmişlerdir. Abbott ve ark. (1995) diyabetik HDL'nin kompozisyonel olarak anormal olduğunu ve bu anormalliğin PON'ın HDL'ye bağlanmasını etkileyebileceğini ve PON'da konformasyonel bir değişime yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada diyabet grubunda kontrol grubuna göre

PON aktivitesinde saptanan azalma söz konusu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Diyabet grubuna taurin ilavesi yapıldığında PON ve arilesteraz aktivitesinde gözlenen artışın diyabette taurinin artmış lipit peroksidasyonunu azaltması sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü lipit peroksidasyonunun artması PON aktivitesinde azalmaya neden olur. Aynı zamanda arilesteraz aktivitesinde de gözlenen artış taurinin, enzim sentez miktarını da etkilediğini düşündürmektedir.

Hücreyi serbest radikallerin toksik etkilerine karşı koruyan SOD, KAT ve GSH-Px' enzim aktivitelerinin diyabette değişmediği, azaldığı ya da arttığına ait farklı çalışmalar saptanmıştır (Murakami ve ark. 1989, Collier ve ark. 1990, Jos ve ark. 1990, Jain ve Mc Vie 1994, Rahbani-Nobar ve ark. 1999, Steiner 1999, Bonnefont ve ark. 2000, Schafer ve ark. 2001, Sözman ve ark. 2001, Atalay ve Laaksonen 2002, Seghrouchi ve ark. 2002, Colak ve ark. 2005, Kaviarasan ve ark. 2005, Komosinska-Vassev ve ark. 2005).

Bu çalışmada diyabet grubunda kontrol grubuna göre eritrosit GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerinde anlamlı düzeyde bir artış olduğu bulundu. Enzim aktivitelerinde saptanan artış, diyabette artmış lipit peroksidasyonuna karşı gelişmiş bir cevap olarak düşünülebilir. Diyabet + Taurin grubunda diyabet grubuna göre GSH-Px ve SOD aktivitesinde saptanan artış taurinin bir antioksidan olarak bu enzim aktivitelerini arttırma yönünde etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Diyabette artmış oksidatif stres diyabetin bir çok komplikasyonlarına zemin oluşturacağı için oksidatif strese karşı korunmada vitamin düzeylerinin de önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu vitaminlerden biri olan E vitamininin, LDL' yi oksidasyondan koruyarak diyabette ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu belirtilmiştir (Khalil 2002). E vitamini çok güçlü bir antioksidandır ve hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal hasarından koruduğu gibi serbest radikalleri de "scavenger" etkisi ile ortadan kaldırır. Lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir. LDL partiküllerinde bol miktarda bulunan E vitamini, LDL' nin oksidasyondan korunmasında çok önemlidir ve bu partiküldeki tüm E vitamini deposu tükenmeden oksidasyonun başlamadığı bildirilmiştir. Ayrıca LDL' deki E vitamini depolarının gerek in vitro gerekse diyetel olarak arttırılması ile LDL' nin oksidasyona direncinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Literatür incelemelerinde deneysel ve

linik diyabette plazma E vitamini düzeylerinin, arttığı, azaldığı (Ceriello ve ark. 1998, Jennifer ve Faffly 2001) ya da değişmediği (Garg ve ark. 1996) belirtilmiştir. Bu çalışmada diyabet grubunda E vitamini düzeylerinde kontrol grubuna göre saptanan artış diyabette gözlenen hiperlipidemi sonucu olabilir. Çünkü E vitamini başlıca LDL'nin yapısında taşınan ve lipit düzeylerindeki artıştan etkilenen bir vitamindir. Bu çalışmada Diyabet + Taurin grubunda diyabet grubuna göre E vitamini ve lipit oranına bakıldığında artış saptanması, taurinin lipit başına düşen E vitamini düzeyini arttırarak LDL'yi oksidasyona karşı korumada etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada taurinin antihiperlipidemik, antihiperglisemik özelliğe sahip olmasının yanında bir antioksidan olarak tip 2 diyabette artmış oksidatif strese karşı korunmada önemli bir rolü olduğu ve diyabet tedavisini destekleyici olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

6. KAYNAKLAR

ABBOTT C. A., M. I. MACKNESS, S. KUMAR , A. J. BOULTON ve P. N. DURRINGTON . 1995. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Nov; 15(11); 1812-8.

AKKUS, I., S. KALAK ve H. VURAL. 1996. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 244: 221-227.

ANURADHA, C. V ve S. D. BALAKRISHNAN. 1999. Taurine attenuates hypertension and improves insulin sensitivity in the fructose-fed rat, an animal model of insulin resistance. *Can I Physiol Pharmacol.* 77: 749-754.

ARICIOĞLU, A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994. *Doktor.* 2/3: 239-242.

ATALAY, M. ve D. E. LAAKSONEN. 2002. Diabetes, oxidative stres and physical exercise. *J Sports Sci & Med.* 1: 1-14.

AVIRAM, M. 1993. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today.* 5: 715-725.

AVIRAM, M., M. ROSENBLAT, C. L. BISGAIER, R. S. NEWTON, S. L. PRIMO-PARMO ve B. N. LA DU. 1998a. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 101: 1581-1590.

AVIRAM, M., S. BILLECKE, R. SORENSON, C. BISGAIER, R. NEWTON, M. ROSENBLAT, J. EROGUL, C. HSU, C. DUNLOP ve B. LA DU. 1998b. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoksonase activities: Selective action of human paraoksonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18(10):1617-1624.

AVIRAM, M., M. ROSENBLAT, S. BILLECKE , J. EROGUL , R. SORENSON , C. L. BISGAIER, R.S. ve NEWTON LA DU B. 1999. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 26 (7-8): 892-904.

AZUMA, J., T. HAMAGUCHI, H. OHTA, K. TAHIKARA, N. AWATA, H. HARADA, Y. TANAKA ve S. KISHIMOTHO. 1987. Calcium overload-induced myocardial damage caused by isoproterenol and by adriamycin: possible role of taurine in its prevention. *Adv Exp Med Biol.* 217: 167-179.

BARKER, D. J. P. 1998. *Mothers, Babies and Health in Later life.* Churchill Livingstone: Edinburg, UK.

BAST, A., G. R. M. M. HAENEN ve C. J. A. DOELMAN. 1991. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 91: 28-138.

BIRDSALL, T. C. Therapeutic applications of taurine. 1998. *Alt Med Rev.* 3(2): 128-136.

BOMPART GJ, D. S. PREVOT ve J. L. BASCANDS. 1990. Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase, and s-transferase activity. *Clin Biochem* 23: 501-504.

BONNEFONT- ROUSSELOT, D. , J. P. BASTARD, M. C. JAUDON ve J.DELATTRE. 2000. Consequences of the diabetic status on the oxidant/ antioxidant balance. *Diabetes Metab.* 26: 163-176.

BRONS, C., C. SPOHR, H. STORGAARD, J. DYERBERG ve A. VAAG. 2004. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 58: 1239-1247.

BUYUKOCAK, S., H. S. OZTURK, M. N. TAMER, M. KACMAZ ve M. Y. CIMEN, I. DURAK. 2000. Erythrocyte oxidant/antioxidant status of diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 23:228-230.

CAO, G. ve J. CHEN. 1991. Effects of dietary zinc on free radical generation, lipid peroxidation and superoxide dismutase in trained mice. *Arch Biochem Biophys,* 291. 15: 147-155.

CERIELLO, A., N. BORTOLOTTI, E. MOTZ, A. CRESCENTINI, S. LIZZIO, A. RUSSO, L. TONUTTI ve C. TABOGA. 1998. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 21: number 9.

COLAK, E., N. MAJKIC- SINGH, S. STANKOVIC, V. SRECKOVIC-DIMITRIJEVIC, P. B. DJORDJEVIC, K. LALIC ve N. LALIC. 2005. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med* 37(8): 613-620.

COLLIER, A., R. WILSON, H. BRADLEY, J. A. THOMSON ve M. SMALL. 1990. Free radical activity in type 2 diabetes. *Diabet Med.* Jan;7(1): 27-30.

COSTA, L. G., A. VITALONE, T. B. COLE ve C. E. FURLONG. 2005. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 69 (4): 541-50.

DAVIDSON, J. K. 1986. Non-insulin-dependent diabetes mellitus, in J. K. DAVIDSON (ed): *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach.* New York, Thieme Inc. Cham 2, pp 11-25.

DE FRONZO, R. A., R. C. BONADONNA ve E. FERRANNINI. 1992. Pathogenesis of NIDDM- a balanced overview. *Diabetes Care*. 15:317-368.

DE LA ROSA ve J. M. H. STIPANUK. 1985. Evidence for a rate-limiting role of cysteinsulfinate decarboxylase activity in taurine biosynthesis in vivo. *Comp. Biochem Physiol B*. 81B: 565-571.

DE LUCA, G., P. R. CALPONA, A. CAPONETTI, G. ROMANO, A. DI BENEDETTO, D. CUCINOTTA ve R. M. DI GIORGIO. 2001. Taurine and osmoregulation: platelet taurine content, uptake, and release in type 2 diabetic patients. *Metab Clin Exp*. 50: 60-64.

DURRINGTON, P. N., B. MACKNESS ve M. I. MACKNESS. 2001. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 21: 473-480.

ECKERSON, H. W., J. ROMSON, C. WYTE ve B. N. LA DU. 1983. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*. 35: 214-227.

EFENDIC, S., H. KINDMARK ve P. O. BERGGREN. 1991. Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process. *J Int Med*. 229: 9-22.

EFENDIC, S. ve C. G. OSTENSON. 1993. Hormonal responses are future treatment of non-insuline-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Intern Med*. 234: 127-138.

ELIZAROVA, E. P. ve L. V. NEDOSUGOVA. 1996. First experiments in taurine administration for diabetes mellitus. The effect on erythrocyte membranes. *Adv Exp Med Biol*. 403:583-588.

EVANS, J. L, B. A. MADDUX ve I. D. GOLDFINE. 2003. Antioxidants in diabetic complications and insulin resistance. In *Diabetes: From Research to Diagnosis and Treatment*. 29; 479-496.

FANG, Y. Z., S. YANG ve G. WU. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 18: 872-879.

FRANCONI, F., F. BENNARDINI, A. MATTANA, M. MICELI, M. CIUTI, M. MIAN, A. GIRONI, R. ANICHINI ve G. SEGHIERI. 1995. plasma ve platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr*. 61: 1115-1119.

GARG, M. C., K. P. SINGH ve D. D. BANSAL. 1996. Effect of vitamin E supplementation on antioxidant status of diabetic rats. *Med Sci Res*. 24: 325-326.

GEGGEL, H. S., M. E. AMENT, J. R. HECKENLIVELY, D. A. MARTIN, B. S. KOPPLE ve J. D. KOPPLE. 1985. Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med* 312: 142-146.

- GERICH, J. E. 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Rev.* 19: 491-503.
- GOLDFARB, A. H. 1993. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 25: 232-336.
- GORDON, R. E. ve R. F. HELLER. 1992. Taurine protection of lungs in hamster models of oxidant injury: a morphologic time study of paraquat and bleomycin treatment. *Adv Exp Med Biol.* 315:319-28.
- GREEN, T. R., J. FELLMAN, A. L. EICHER ve R. HELLER. 1991. Antioxidant role and subcellular localisation of hypotaurine and taurine in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta.* 1073: 91-97.
- GUMIENICZEK, A., H. HOPKALA, Z. WOJTOWICZ ve M. NIERADKO. 2001. Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diabetes. *Clin Chim Acta.* 314: 39-45.
- GUTTERIDGE, J. M. C. 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 41:1819-1928.
- HALES, C. N. ve D. J. P. BARKER. 1992. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 35: 595-601.
- HALLIWEEL, B. 1989. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Path.* 70: 835-838.
- HALLIWELL, B. ve S. CHIRICO. 1993. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr.* 57: 715-725.
- HALLIWELL, B. 1994. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 344: 721-724.
- HANSEN, S. H. 2001. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 17: 330-346.
- HARING, H. U. ve B. OBERMAIER- KUSSER. 1990. The insulin receptor: its role in insulin action and in the pathogenesis of insulin resistance. In: Alberti, KGMM and Kral, LP(Eds), *Diabetes Annual* 5: 537-567.
- HATFIELD, G. L. ve L. R. BARCLAY. 2004. Bilirubin as an antioxidant: kinetic studies of the reaction of bilirubin with peroxy radicals in solution, micelles, and lipid bilayers. *Org Lett* 6 (10): 1539-42.
- HAYES, K. C. ve J. A. STURMAN. 1981. Taurine in metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1: 401-425.

- HENNEKENS, C. H. 1998. Risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin* 16 (1): 1-8.
- HOSOKAWA, Y., S. NUZEKI, H. TOJO, I. SATO ve K. YAMAGUCHI. 1988. Hepatic cysteine dioxygenase activity and sulphur amino acid metabolism in rats: possible indicators in the evaluation of protein quality. *J Nutr.* 118: 456-461.
- HUXTABLE, R. J. ve S. E. LIPPINCOTT. 1982. Diet and biosynthesis as sources of taurine in the mouse. *J Nutr.* 108: 1003-1010.
- HUXTABLE, R. J. 1992. Physiological action of taurine. *Physiol Rev.* 72: 101-163.
- JAIN, S. K. ve R. MC VIE. 1994. Effect of glycemic control race (white vs. black) and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism.* 43: 306-309.
- JACOBSEN, J. G. ve L. H. SMITH. 1968. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol Rev.* 48: 424-511.
- JANERO, D.R. 1990. Malondialdehyde and thiobarbituric acid reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 9: 515-40.
- JENNIFER, R. ve P. FAFFLY. 2001. Diabetic complications, hyperglycemia & free radicals. *Free Radic Biol Med.* 77:22.
- JL, L.L. 1995. Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sports Sci Rev.* 23: 135-166.
- JOS, J., M. RYBAK, P. H. PATIN, J. J. ROBERT, C. BOITARD ve R. THEVENIN. 1990. Antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes in the child and adolescent. *Diabete Metab.* 16: 498-503.
- KANTER, M. M. 1995. Free radicals and exercise: Effects of nutritional antioksidant supplementation. *Exerc Sport Sci Rev.* 23:375-398.
- KAVIARASAN, K., M. M. ARJUNAN ve K. V. PUGALENDI. 2005. Lipid profile, oxidant-antioxidant status and glycoprotein components in hyperlipidemic patients with/without diabetes. *Clin Chim Acta* 362: 49-56.
- KAYAALP, S. O. 1990. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt:3, 5. Basım. 81: 2416-2429.
- KESAVULU, M. M., B. K. RAO, R. GIRI, J. S. VIJYA ve A. C. H. SUBRAMANYAM. 2001. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Prac.* 53: 33-39.

- KHALIL, A. 2002. Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin E against atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 80 (7): 662-9.
- KOMOSINSKA- VASSEV, K., K. OLCZYK, P. OLCZYK ve K. WINSZ-SZCZOTKA. 2005. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 68: 207-216.
- KULAKOWSKI, E. C. ve J. MATURA. 1984. Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. *Biochem Pharmac.* 33: 2835-2838.
- KUYVENHOVEN, J. P. ve A. E. MEINDERS. 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. *Eur J Intern Med.* 10: 9-19.
- LA DU, B. N., M. AVIRAM, S. BILECKE, M. NAVAB, S. PRIMO-PARMO, R. C. SORENSON ve T. J. STANDIFORD. 1999. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem-Biol Interact.* 119-120: 379-388.
- LAIDLAW, S. A., T. D. SHULTZ, J. T. CECCHINO ve J. D. KOPPLE. 1988. Plasma and urine taurine levels in vegans. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 660-663.
- LEE, A. Y. ve S. S. CHUNG. 1999. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *Faseb J.*13: 23-30.
- LEOPOLD, J.A., A. CAP, A. W. SCRIBNER, R. C. STANTON ve J. LOSCALZO. 2001. Glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability. *FASEB J.*15: 1771-3.
- MACKNESS, M. I., S. ARROL, C. ABBOTT ve P. N. DURRINGTON. 1993. Protection of low- density lipoprotein against oxidative modification by high- density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis.* 104: 129-135.
- MACKNESS, M. I., S. ARROL ve P. N. DURRINGTON. 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 286 (1-2): 152-4.
- MACKNESS, B., P. N. DURRINGTON ve M. I. MACKNESS. 1998. Human serum paraoxonase. *Rev Gen Pharmac.* 31(3): 329-336.
- MARITIM, A. C., R. A. SANDERS ve J. B. WATKINS. 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants:A reiew. *J Biochem Mol Toxicol.* 17: Number 1.
- MARKWELL, P. J. ve K. E. EARLE. 1995. Taurine: an essential nutrient for the cat. A brief review of the biochemistry of its requirement and the clinical consequences of deficiency. *Nutr Res.* 15: 53-58.

- MASIELLO, P., C. R. BROCA, C.R. GROSS, M. ROYE, M. MANTEGHETTI, D. HILLAIRES-BUYS, M. NOVELLI ve G. RIBES. 1998. Experimental NIDDM. Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 47: 224-229.
- MAXWELL, S. R. 1995. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drug*. 49: 345-361.
- MC CALLUM, A. B. ve C. SIVERTZ. 1942. *Can Chem Process*. 26: 669.
- MCCORD, J.M. ve B.A. OMAR. 1993. Sources of free radicals. *Toxicol Ind Health*. 9(2): 23-37.
- MEMİŞOĞULLARI, R. ve E. BAKAN. 2004. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 18: 193-197.
- MICHAEL, I. M., M. BHARTI ve N. D. PAUL . 2002. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl*. 3: 49-55.
- MILITANTE, J. D. ve J. B. LOMBARDINI. 2004. Dietary taurine supplementation: hypolipidemic and antiatherogenic effects. *Nutr Res*. 24: 787-801.
- MOCHIZUKI, H., H. ODA ve H. YOKOGOSHI. 2001. Dietary taurine potentiates polychlorinated biphenyl-induced hypercholesterolemia in rats. *J Nutr Biochem*. 12(2):109-115.
- MORRIS, F., C. WHITE ve R. KAHN. 1994. Molecular aspects of insulin action. In: C. R. KAHN, G. C. WEIR. eds. *Joslin's Diabetes mellitus*, 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 139-162.
- MROWICKA, M. 2005. Free- radical reactions in diabetes mellitus. *Pol Merkuriusz Lek*. 19(112): 571-576.
- MURAKAMI, K., T. KONDO, Y. OHTSUKA, Y.FUJIWARA, M. SHIMADA ve Y. KAWAKAMI. 1989. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 38: 753-758.
- NAKASHIMA, T., T. TANIKO ve K. KURIYAMA . 1982. Therapeutic effect of taurine administration on carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Jpn J Pharmac*. 32: 583-589.
- NAKAYA, Y., A. MINAMI, N. HARADA, S. KAMOTO, Y. NIWA ve M. OHNAKA. 2000. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 71(1): 54-58.

- NANDHINI, A. T. A. ve C. V. ANURADHA. 2002. Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats. *Amino Acids*. 22: 27-38.
- NAVAB, M., S. HAMA-LEVY ve B. J. VAN LENTEN. 1997. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J / PON ratio. *J Clin Invest*. 99: 2005-19.
- NOZIK- GRAYCK, E., H. B. SULIMAN ve C. A. PIANTADOSI. 2005. Extracellular superoxide dismutase. *Intern J Biochem Cell Biol*. 37: 2466-2471.
- NUTHALL, S. L., F. DUNNE, M. J. KENDALL ve U. MARTIN. 1999. Age-independent oxidative stress in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med*. 92: 33-38.
- O'FLAHERTY, L., P. P. STAPLETON, H. P. REDMOND ve D. J. BOUCHIER-HAYES. 1997. Intestinal taurine transport : a review. *Eur J Clin Invest*. 27: 873-880.
- OHKAWA, H., N. OHISHI ve K. YAGI. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbutiric acid reaction. *Anal. Biochem*. 95: 351-358.
- PACKER, L. 1991. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr*. 1050-1055.
- PATEL, B. N., M. I. MACKNESS, D. W. HARTY, S. ARROL, R. P. BOOT-HANFORD ve P. N. DURRINGTON. 1990. Serum esterase activities and hyperlipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochim Biophys Acta*. 1035: 113-116.
- PETKAU, A. 1986. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treatment Rev*. 13: 17-44.
- PETTY, M. A., J. KINTZ. ve G. F. DI FRANCESCO. 1990. The effects of taurine on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. *Eur. J Pharmacol*. 180: 119-127.
- PFEIFFER, E. F. ve M. DOLDERER. 1987. Etiopathogenesis of type II diabetes. *Medicographia*. 9: 22-26.
- POWERS, A. C. 2001. Diabetes mellitus. In: E. BRAUNWALD, A. S. FAUCI, D. L. KASPER, S. L. HAUSER, D. L. LONGO and J. L. JAMESON. Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York: McGraw- Hill. 2109-2137.
- PRASAD, K. N., B. KUMAR, X. D. YAN, A. J. HANSON ve W. C. COLE. 2003. Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review. *J Am Coll Nutr*. 22 (2): 108-17.
- PRENTKI, M. 1996. New insights into the pancreatic β -cell metabolic signalling in insulin secretion. *Eur J Endocrino*. 134: 272-286.

RAHBANI- NOBAR, M. E., A. RAHIMI- POUR, M. RAHBANI- NOBAR, F. ADI- BEIG ve S. M. MIRHASHEMI. 1999. Total antioxidant capacity, superoxide dismutase and glutathion peroxidase in diabetic patients. *MJAS*. 12: 4.

REAVEN, G. M. 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 75: 473-486.

REILLY, P. M., H. J. SCHILLER ve G. B. BULKEY. 1991. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg*. 161: 488-503.

ROBERTSON, R. P., J. HARMON, P. O. TRAN, Y. TANAKA ve H. TAKAHASHI. 2003. Glucose Toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 52: 581-587.

SABARI, D., Y. DNESH, N. RAJIV ve D. NIBHRITI. 2002. Interrelationship between lipid peroxidation, ascorbic acid and superoxide dismutase in coronary artery disease. *Curr Sci*. 83 (4): 1-4.

SCHAFFER, S.W. ve J. AZUMA .1992. Myocardial physiological effects of taurine and their significance. *Adv Exp Med Biol*. pp: 105-120.

SECHI, L. A., A. CERIELLO ve C. A. GRIFFIN. 1997. Renal antioxidant enzyme mRNA levels are increased in rats with experimental diabetes mellitus. *Diabetologia*. 40: 23-29.

SEGHROUCHNI, I., J. DRAI, E. BANNIER, J. RIVIERE, P. CALMARD, I. GARCIA, J. ORGIAZZI ve A. REVOL. 2002. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin- treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 321: 89-96.

SHIMIZU, M. ve S. MORITA. 1992. Effects of feeding and fasting and hepatobubular distribution of glutathione and cadmium-induced hepatotoxicity. *Toxicology*. 75: 97-100.

SHULMAN, G. I. 1999. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol*. 84: 3-10.

SIES, H. 1999. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*. 27: 916-921.

SINGH, R., A. BARDEN, T. MORI ve L. BEILIN. 2001. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 44: 129-146.

SOZMEN, B., Y. DELEN, F. K. GIRGIN, E. Y. SOZMEN. 1999. Catalase and paraoxonase in hypertensive type 2 diabetes mellitus: Correlation with glycemic control. *Clin Biochem*. 32: 423-427.

SOZMEN, E. Y., B. SOZMEN, Y. DELEN ve T. ONAT. 2001. Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch Med Res.* 32: 283-287.

SPAETH, D. G. ve D. L. SCHNEIDER. 1974. Taurine synthesis, concentration, and bile salt conjugation in rat, guinea pig, and rabbit. *Proc Soc Exp Biol Med.* 147: 855-858.

STAHL, W. ve H. SIES. 1997. Antioxidant defence: vitamin E and C and caretenoids. *Diabetes.* 46: 14-18.

STAPLETON P. P., R. P. CHARLES, H. P. REDMOND ve D. J. BOUCHIER-HAYES. 1998. Host defence- a role for the amino acid taurine? *J Parenter Enteral Nutr.* 22: 42-48.

STEINER, G. 1999. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 22: Supplement 3. Improving Prognosis in Type 1 Diabetes Proceedings from an Official Satellite Symposium of the 16th International Diabetes Federation Congress.

STURMAN, J. A. 1981. Origin of taurine in developing rat brain. *Brain Res.* 2: 111-128.

SUNDARAM, R. K., A. BHASKAR, S. VIJAYALNGAM, M. VISWANATHAN, R. MOHAN ve K. R. SHANMUGASUNDARAM. 1996. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Lond).* 90: 255-260.

TAKIHARA, K., J. AZUMA , N. AWATA, H. OHTA, A. SAWAMURA, S. KISHIMOTO ve N. SPERELAKIS. 1985. Taurine's possible protective role in age-dependent response to calcium paradox. *Life Sci.* 37: 1705-1710.

TESSIER, F., I. MARGARITIS, M. J. RICHARD, C. MOYNOT ve P. MARCONNET. 1995. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 27: 390-396.

TEISSIER, E., E. WALTERS-LAPORTE , C. DUHEM, G. LUC, J. C. FRUCHART, ve P. DURIEZ. 1996. Rapid quantification of α -tocopherol in plasma and low- and high density lipoproteins. *Clin Chem* 42 (3): 430-5.

TIAN, W. N., L. D. BRAUNSTEIN, K. APSE, K. PANG, M. ROSE, X. TIAN ve R. C. STANTON. 1999. Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death. *Am J Physiol.* 276 (5): 1121-31.

TIIDUS, P. M. ve M. E. HOUSTON. 1995. Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Med.* 20: 12-23.

TIMBRELL, J. A., V. SEABRA ve C. J. WATERFIELD. 1995. The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmac.* 26: 453-462.

TOKUNAGA, H., Y. YONEDA ve K. KURIYAMA. 1979. Protective actions of taurine against streptozotocin-induced hypoglycemia. *Biochem. Pharmac.* 28: 2807-2811.

TURK, Z. 2001. Glycations and complications of diabetes. *Diabetol Croat.* 30: 49-54.

VALLYATYAN, V. ve X. SHI. 1997. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect.* 105; 1.

WANG, Q., S. N. GIRI, D. M. HYDE ve C. LI. 1991. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters by combined treatment with taurine and niacine. *Biochem Pharmac.* 42: 1115-1122.

WARD, W.K., D. C. BEARD, B. MCKNIGHT, J. B. FLALTER ve D. JR. PORTE. 1984a. Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 74: 1318-1328.

WARD, W. K., J. C. BEARD ve D. PORTE. 1984b. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 7: 491-502.

WATERFIELD, C. J. 1994a. Determination of taurine biological samples and isolated hepatocytes by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *J Chromatog B Biomed Appl.* 657 (1): 37-45.

WATERFIELD, C. J., M. MESQUITA, P. PARNHAM ve J. A. TIMBRELL. 1994b. Cytoprotective effects of taurine in isolated rat hepatocytes. *Toxic in vitro.* 8: 573-575.

WATSON, A.D. , J. A. BERLINER ve S. Y. HAMA. 1995. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL. *J Clin Invest.* 96: 2882-91.

WEST, I. 2000. Radicals and oxidative stres in diabetes. *Diabet Med.* 17: 171-180.

WOLFF, S. P. 1993. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bull.* 49:642-652.

WORDEN, J. A. ve M. H. STIPANUK. 1985. A comparison by species, age and sex of cysteine sulfinate decarboxylase activity and taurine concentration in the liver and brain of animals. *Comp Biochem Physiol.* 82B (2): 233-23

YOUNG, I. S. ve E. R. TRIMBLE. 1991. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem.* 28: 504-508.

YU, B. P. 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 74:139-162.

ZIMA, T., S. STIPEK, V. TESAR, K. NEMECEK ve A. MECHUROVA. 1995. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. *Cas Lek Cesk* 134 (10): 291-5.

ZIMMET, P. 1983. Epidemiology of diabetes mellitus in M. ELLENBERG, H. RIFKIN. (eds): *Diabetes mellitus: Theory and Practice* Co, Inc, 21; 451-468.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bana her konuda yardımcı ve destek olan değerli danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sibel TAŞ'a, laboratuvar olanaklarını sağlayan Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Melahat DİRİCAN, Doç. Dr. Zehra SERDAR ve Doç. Dr. Emre SARANDÖL'e, yardımlarını aldığım Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki ve Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan aileme, eşime ve büyükbabama sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bursa' da doğdu. İlkokulu Setbaşı İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve liseyi Çelebi Mehmet Lisesi'nde tamamladı. 1997 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazanarak lisans eğitimine başladı. 2001 yılında U. Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 2002 güz yarısında Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı ve aynı yıl araştırma görevlisi olarak göreve atandı. Halen araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisidir.