

24648

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

AÇLIKTA ASKORBİK ASİDİN KARBOHİDRAT METABOLİZMASINA
ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

Bil. Uzm. Bio. BİRSEN KAPLAN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Bilge Gönül

ANKARA-1995

Bilimin gerçekliği'ne

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

A-GİRİŞ	5
B-GENEL BİLGİLER.....	7
I-Yiyecek Alınımının Regülasyonu.....	7
II-Absorptif Durum.....	8
III-Açlık.....	16
IV-Vücut Ağırlığı.....	25
V-Açlıkta Glukoregülatör Hormonlar.....	27
VI-Açlıkta Glikojen Metabolizması.....	28
VII-Açlıkta C Vitamini.....	32
C-MATERYAL VE YÖNTEM.....	36
D-BULGULAR.....	49
E-TARTIŞMA.....	86
F-SONUÇ.....	91
G-ÖZET.....	93
H-SUMMARY.....	95
I-EKLER.....	97
J-KAYNAKLAR.....	98
K-ÖZGEÇMİŞ.....	110

TEŞEKKÜR

Bugünlere ulaşmamda büyük emeği geçen; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Danışman Hocam Prof.Dr. Sayın Bilge Gönül'e, Fizyoloji ABD Öğretim Üyeleri Hocam Prof. Dr. Sayın Aydan Babül'e, Doç. Dr.Sayın Deniz Erbaş'a, Doç.Dr. Sayın Lamia Pınar Yanıçoğlu'na ve bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürler ediyorum.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ABD ve Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Deniz Erdoğan' ın ve Araş. Gör. Gülten Alan' ın , Biyokimya ABD Öğretim Üyesi Doç.Dr.Sayın Nilgün Altan' ın , Öğretim Üyesi Doç.Dr. Sayın Nedret Kılıç'ın, Patoloji ABD Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Sayın Gülen Akyol'un, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Sayın Melek Öztürk'ün tez çalışmamda ve tartışmasında gösterdikleri yardımlara teşekkürler ediyorum.

Aletlerini kullanmamda ve imkanlarından yararlanmamda yardımcı olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD'na, Nükleer Tıp ABD'na , Biyokimya ABD'na Metabolizma Bilim Dalı'na ve Sevgi Hastanesi'ne teşekkürler ediyorum.

Eşim Murat ve oğlum Atasu Buğra'ya çalışmamda gösterdikleri yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum.

A-GİRİŞ

Canlıların yaşamlarını devam ettirmesinde beslenme ve metabolik olaylar büyük önem taşır. Alınan besin ve vitaminlerin sindirilmesinde, ayrıca değişime uğratılmasında sindirim sistemi görevlidir⁶⁷. Memeli organizması, vücut işlevlerinin tümünün kontrolünde; indirgeyici ekivalanlar (2H) ve yüksek enerjili fosfatın (başlıca ATP) günlük gereksinimlerinin yapımında kullanılan, serbest enerjiyi sağlayacak yeterlikte besin maddelerine ihtiyaç duyar⁵². Ağızda besinlerin sindirilmesi ile başlayan sindirim; mide ve bağırsaklarda devam eder. Besinlerin emilimi ağırlıklı olarak ince bağırsaklarda meydana gelir⁶⁷. Vitaminler; pekçok değişik biyokimyasal fonksiyonlar için az miktarda gereken bazıları vücutta sentez edilemeyen, bundan dolayı diyetle sağlanması zorunlu olan organik besinlerdir⁵².

Beslenme değişikliklerinde örneğin açlıkta; kısa süreli (24st., 48st. gibi) ve uzun süreli (90st., 120st. gibi) açlıkta gerek deney hayvanlarının, gerekse insanların karbohidrat, yağ, protein metabolizmasında değişiklikler meydana gelmektedir^{25, 28, 46, 59, 61, 64,}.

Memelilerde C vitamini (= Ascorbic Acid, AA) ve glukoz fizyolojisi birbiri ile bağlantılıdır^{18, 72}. AA'nın karbohidrat metabolizması üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır^{48, 57}. Biz de önceki çalışmamızda glukoz uygulaması ve C vitamini yüklemesi (1gr/L/24st, p.o.) yapılan kobaylarda; kan şeker ve insulin düzeyleri artarken, kan AA düzeyinin düştüğü-

nü gösterdik³⁸. Aşırı doz C vitamini yüklemesi yapıp çeşitli konuların araştırıldığı çalışmalar vardır^{26,41}.

Açlıkta, aşırı doz C vitamini yüklemesinin , kobaylarda karbohidrat metabolizması üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı; insan gibi C vitamini ihtiyacını dışarıdan sağlamak zorunda olan kobaylarda, kısa (24st.,48st.) ve uzun süreli (120st.) açlığın karbohidrat metabolizmasında meydana getirdiği değişikliğin, aşırı doz C vitamini yüklendiğinde (500mg/kg,i.p.) ne derece etkilendiğini araştırmaktır. Araştırmamızda; açlıkta yüklenen C vitamininin, glukoz homeostazisindeki etkisi; serum glukoz, kan C vitamini , karaciğer, kas gibi glikojen depo organlarının; glikojen düzeyleri,karaciğerin C vitamini düzeyi biyokimyasal olarak, kas ve karaciğerin aktivitesi; ışık mikroskop ile pankreasın aktivitesi immunohistokimyasal yöntem ile histolojik olarak çalışılmıştır.

B-GENEL BİLGİLER

I- YİYECEK ALINIMININ REGÜLASYONU

Protein, karbohidrat ve yağların herbir gramının sağla-
yacağı enerji farklıdır. Açlık, vücudun özellikle glukoz ve de-
po yağların sirkülasyondaki düzeylerinin ölçülmesiyle belir-
lenir. Açlık, vücudun beslenme durumu ile ilgili değildir. Yeme
isteği birkaç faktör tarafından belirlenir. Bunlar, kişilerin
içinde bulundukları sosyal durum, yiyeceğin kokusu ve görün-
tüsüdür. Tüketilen yiyeceğin miktarı ve total kalori alını-
mı, yiyecek alını-
mını belirleyebilir (Tablo:BI-1)⁵⁵

Metabolik hızdaki değişiklikler, besinler tüketilmeden
önce meydana gelir. Bu değişikliklere, sindirimin sefalik
fazındaki hormonal stimülasyon sebep olur. İnsulin ve glukagon
düzeyleri, yiyecek absorpsiyonundan önce sindirimin sefalik
fazında artar. Besin maddelerinin hücre içerisine alını-
mı sti-
müle olur. Ağız ve hipotalamustaki glukoz reseptörleri arasın-
daki nöral ilişki, tek bir şekilde hormonal değişikliklerle sağ-
lanır. Alınan yiyeceklerin meydana getirdiği metabolik deği-
şikliklere bağlı olarak, tokluk hissi sağlanır.

Öğünün sonlanması, gastrointestinal(=GI) sistemden ulaşan
işaretle belirlenir . Bu işaret, besin miktarı ve sindirilen
yiyeceğin besleme düzeyidir. Midedeki gerilme reseptörleri be-
sin bulunduğunu belirler. Boş midenin kasılmasıyla oluşan aç-
lık sancıları, midenin besinle dolması ile önlenir.

Tokluğun hissedilmesinde ; pankreastan, duodenumdan ve

hepatik portal sistemle karaciğere gelen besinlerden kaynaklanan tokluk hissi, gastrik tokluk hissinden daha etkilidir⁵⁵. Açlık ve besin alma isteği; hormonlar tarafından özellikle, pankreastan salınan insulin ve glukagon tarafından kontrol edilir¹⁴ (Tablo:BI-2)⁵⁵

Ayrıca insulinin tokluk hissi oluşturduğu da düşünülmektedir. Diğer bir tokluk işareti duodenumdan kaynaklanan, duodenal hormon olan kolesistokinin (=CCK)dir. Kimus, duodenuma geçtiğinde kanda CCK düzeyi artar. Kana, peritoneal sıvı içine; CCK'nin enjekte edildiği deneylerde, yiyecek tüketiminin azaldığı görülmüştür. Beyinin hormonal işaretleri aldığı alan ventrikül bölgesidir⁵⁵. Hipotalamusun ventromedial çekirdeği tokluk merkezini, lateral hipotalamus çekirdeği acıkma ve beslenme merkezini bulundurur. Doyma merkezinin, primer olarak beslenme merkezini inhibe ederek çalıştığı sanılmaktadır²⁹. Absorptif faz boyunca ısının arttığı görülür⁵⁵

II- ABSORPTİF DURUM

Bağırsaklardan besinlerin absorbe edilme süreci, metabolizmanın absorptif durumudur. Glikojen ve yağ depolanması absorptif durumda olur⁵⁵.

Absorptif durumda; besinler, sindirim sisteminden kardiyovasküler veya lenfatik sisteme absorbe edilirler. Monosakkarid ve amino asitler portal vene girerler, karaciğere taşınırlar. Fakat uzun zincirli yağ asitleri lenfatik sisteme, kısa zincirli yağ asitleri genel sirkülasyona geçer¹⁴. Karbohidratlar sindirim sisteminde absorbe edildikten sonra, hü-

relere enerji sağlamak için kullanılırlar. Fazlası büyük bir polimer olan glikojen şeklinde depo edilir veya büyük oranda karaciğerde, daha az miktarda kan yoluyla yağ dokusuna taşınarak burada triaçilgliserole çevrilir.

Tablo:BI-1: Yiyecek tüketiminin regülasyonundaki stimuluslar

	Stimulus
	- Beyine ulaşan görüntüsel işaretler
	- Alışkanlıklar
	- Midenin boşalması
Yemeye Başlama ←	- ↓ CCK
	- ↓ Basal metabolik hız
	- ↑ Beslenmeyle sefalik stimülasyon
	- ↑ Glukagon, ↑ İnsulin
Yemenin Bitişi ←	- ↑ Basal metabolik hız
	- ↑ Alınan miktar
	- ↑ CCK
	- Beyine ulaşan vagal uyarılar

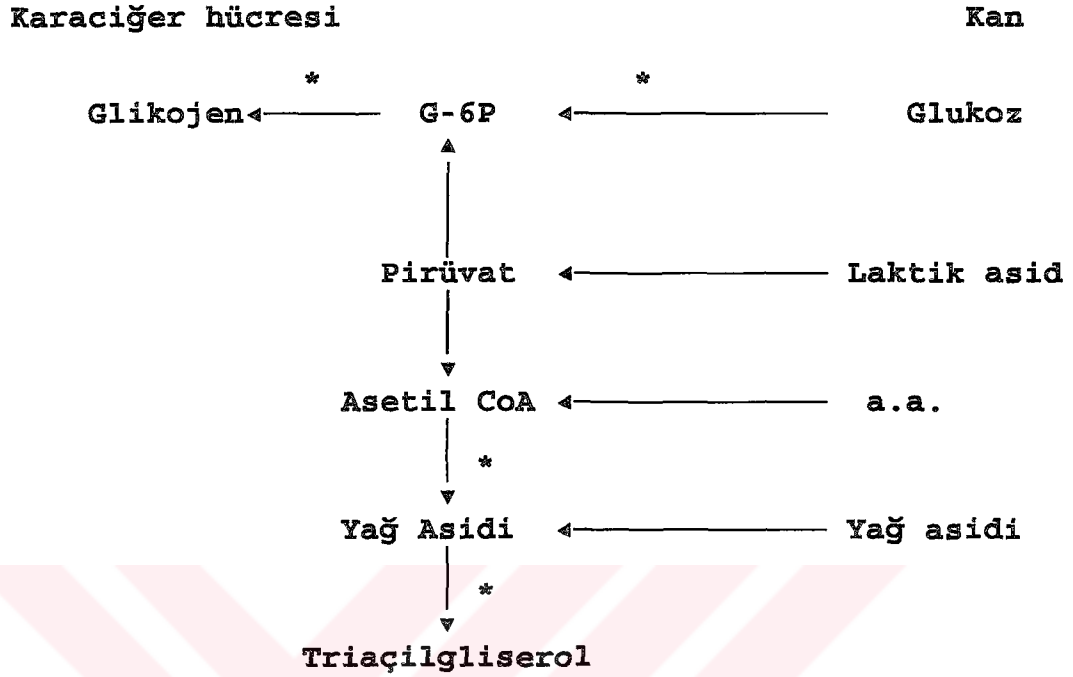
Bir gram yağdaki enerji bir gram glikojenin sağladığı enerjinin 2.5 katıdır. Vücuttaki tüm hücreler hiç değilse bir miktar glikojen depo edebilirler. Özellikle insanda karaciğer hücreleri ağırlıklarının %5-8'i, kas hücreleri, ağırlıklarının %1-3'ü kadar glikojen depo edebilirler²⁹.

Tablo:BI-2:İnsulin ve Glukagonun Plasma Düzeyini Belirleyen Faktörler

Faktör	İnsulin Sekresyonu	Glukagon Sekresyonu
Hiperglisemi	↑	↓
Hipoglisemi	↓	↑
Plasmada aa artışı	↑	↑
Pankreasın Parasempatik Uyarılımı	↑	↓
Pankreasın Sempatik Uyarılımı	↓	↑
Somatostatin	↓	↓

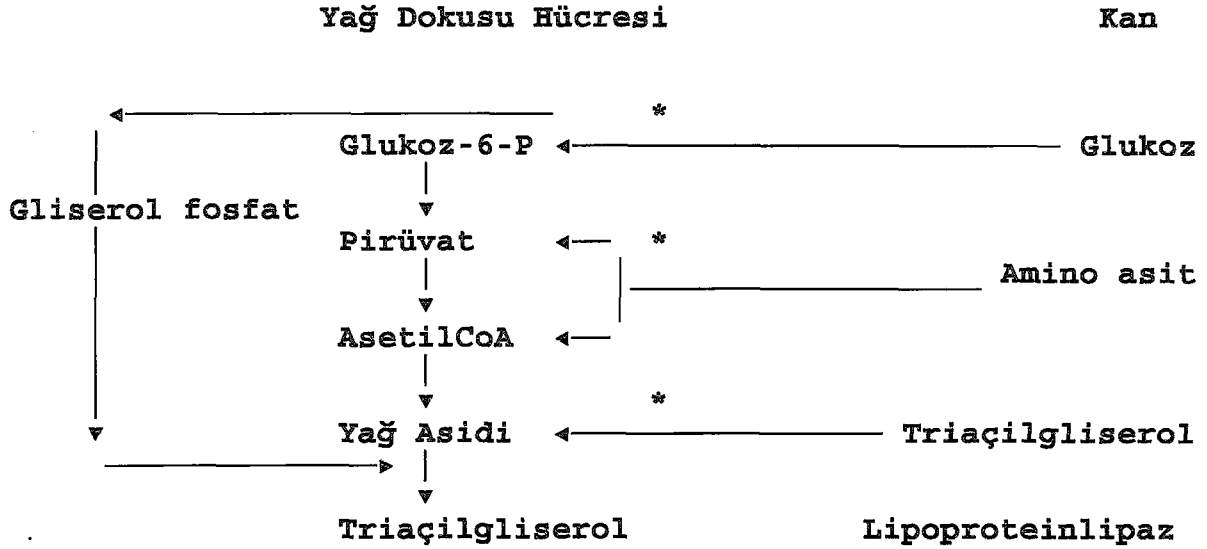
Normal şartlar altında glukoz, kandan iskelet kası hücrelerine, hücre membranında bulunan insuline bağımlı glukoz transport proteinleri ile taşınır¹⁶. Glukozun hücrelerde mümkün olduğu kadar çok, vücudun enerji gereksinimini 10-18st karşılayacak miktarda, glikojen halinde depo edilmesi tercih edilir. Karaciğer ve kas hücreleri glikojene doyma düzeyine yaklaştığı zaman, fazla glukoz karaciğerde ve yağ hücrelerinde, sonra sadece yağ hücrelerinde depo edilir. Kaslarda bütün enerji , glikolizle ; glukozun pirüvik aside oksitlenmesiyle sağlanır. Hücrelerde aktivite yokluğu sonucu glikoliz yavaşladığı zaman ,başlıca karaciğerde aktive olan fosfoglukonat yolu çalışarak hücrelere taşınması devam eden fazla glukozu parçalar ve nikotinamidadeninükleotid fosfat (=NADPH) oluşarak,asetil radikalının uzun zincirli yağ asidine dönüşümüne yardımcı olur^{29,55}, (Şekil:BII-1)⁵⁵

Şekil:BII-1: Absorptif durumda karaciğer hücresi. İnsulinle stimüle edilen basamak "*" işareti ile belirtilmiştir.



Triaçilgliseroller suda erimezler. Yağ dokusu hücrelerinde yağ damlacıkları halinde bulunurlar. Sindirimdeki lipidler, kan akımına geçmeden önce lenfatik sisteme şilomikronlar olarak geçerler. Şilomikronlar, küçük yağ damlacıklarıdır, esasen yağ asitleri (=YA) ile kompozedirler, az miktarda kolesterol ve fosfolipid içerirler, ince bir protein kılıfa sahiptirler. Şilomikronlar, lipid sindirim ürünlerinden intestinal mukozal hücrelerde sentezlenirler. Lenfatik damarlara salınırlar. Yağ asitleri membran fosfolipidlerini yapmak için gereken ihtiyaç sağlanıncaya kadar, tüm hücreler tarafından alınırlar. Absorptif durumda, hücreler triaçilgliserol ve glukozdan diğer yağ asitlerini sentezlerler (Şekil:BII-2)⁵⁵.

Şekil:BII-2: Absorptif Durumda Yağ Dokusu Hücrelerinin Durumu
İnsulinle stimüle edilen basamaklar "*" ile gösterilmektedir.



Herbir hücre tipinde protein birikiminin bir üst sınırı vardır. Hücreler bu sınıra kadar dolduğu zaman vücut sıvılarındaki fazladan aminoasitler (=aa) yıkılarak ya enerji için kullanılırlar yada yağ olarak depo edilirler^{29,55}. Bu yıkılma hemen tümüyle karaciğerde yer alır. Deaminasyon olayı başlar. Deamine olan aa 'ler glukoz yada glikojene çevrilirler yada asetil Co A'ya çevrilip YA sentezlenir²⁹. Tüm proteinler, yapısal elementler veya enzimler için primer rol oynarlar. Protein katabolizmasıyla devamlı olarak serbest aa oluşur. Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca fonksiyonu; aa'lerin deaminasyonu ,üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması , vücuttaki metabolik olaylar için önemli aa'lerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir²⁹. Bu durumlar vücudun katabolizması ile ilgilidir. Absorbe edilen amino asitlerin birçoğu direkt o-

olarak karaciğer hücrelerine alınır ki ; burada bunlar NH_2 gruplarının ayrılmasıyla keto asitlere dönüştürülürler. Bu işlem sırasında üre de üretilir. Üre, ürün olarak atılır³⁴. Keto asitler, sitrik asit siklusuna girerler, absorptif durumda karaciğer enerjisinin çoğunu sağlarlar, triaçilgliserole de dönüştürülebilirler. Böylece yağ dokusunda büyük bir kısmı bu şekilde depo edilebilir. Aşırı miktarda bulunan amino asitler, karbohidrat yada yağ olarak depo edilirler^{29,34}.

Absorptif periyotta, hücreler içerisine glukoz ve aa alımını insulin hormonu regüle eder. İnsulin, pankreasın Langerhans adacığı, beta hücrelerinden salınır. Normal plazma glukoz konsantrasyonuna karşılık gelen plazma insulin düzeyi yaklaşık olarak 10 mikrounite/ml' dir. İnsulin sekresyonunda potent stimülüs, yükselen kan şekeridir. Plazma glukoz düzeyi; 50 mg/dl'nin altına düştüğünde insulin sekresyonu bloke olur. Maksimum insulin sekresyonu plazma glukoz düzeyi 300 mg/dl olduğunda meydana gelir. Beta hücrelerinden insulin salınımı, beta hücrelerinde bulunan glukoz reseptörü sayısına bağlıdır. Yüksek karbohidratlı diyet; beta hücrelerinde, glukoz reseptör yoğunluğunu artırır. Bu durum sensitif feedback sistemle sağlanır. Kan glukoz düzeyi, sinir sistemi ve hormonal mekanizmalarla da kontrol edilir³⁴. İnsulin hormonunun stimülasyonunda; kanda aa düzeyi, Gastrik İnhibitör Polipeptid (=GIP), CCK ve parasempatetik aktivite artmıştır . İnsulin, bolluk hormonudur. Absorptif periyod boyunca kana geçen glukoz, aa ve yağların depolanmasını sağlar. İnsulin hemen hemen tüm hücre-

lere glukoz transportu için gereklidir. Primer istisnalar, karaciğer hücreleri, beyin dokusu, eritrositler ve renal medulla hücreleridir. İnsulin anabolik bir hormondur. Katabolik yolu güçlü bir şekilde inhibe eder. Glikojen ve yağın yıkılımı, hormona-duyarlı lipaz enzimi inhibe edilerek önlenir. İnsulin hormonu, karaciğerde glukozdan glikojen sentezlenmesinde glukokinaz ve glikojen sentataz enzimlerini, aa'lerden oluşan asetilcoA'nın YA ve YA'lerinin triaçilgliserole dönüşümü basamaklarını stimüle eder. (Tablo BII-3)⁵⁵.

Tablo BII-3: Absorptif durumda insulinin major etkileri

Hedef Doku	İnsulinin Etkisi	Metabolik Sonuç
Kas	Glukoz alınımı ↑ Bazı aa alınımını ↑	Kas glikojeni ↑ Protein sentezini ↑
Karaciğer	Glikojen sentezini artıran enzimleri stimüle, yıkan enzimleri inhibe eder YA ve keto asitlerin sentezini sağlayan enzimleri stimüle eder	Karaciğer glikojenini ↑ Alınan aa ve YA'lerinin yağ hücrelerine taşınması için yağa dönüşümlerini sağlar
Yağ dokusu	Glukoz alınımını ↑ Lipoprotein lipazı stimüle eder. Hormona duyarlı lipazı inhibe eder.	Plazma glukozu alfa gliserofosfata dönüştürülüp, yağ sentezinde kullanılır. Plasma lipidleri, yağ sentezinde kullanılır. Yağ hücrelerinde yağın yıkılımını ↓

Pankreasın , delta hücrelerinden ve duodenal mukozadaki enteroendokrin hücrelerden sekrete edilen; somatostatin, GI motilite ve sekresyonu , pankreatik sekresyonu; insülin ve glukagon salınımını azaltır. Plazmada glukoz ve aa düzeylerinin yüksek olmasıyla , somatostatin salınımı artar. Plazma somatostatin düzeyi , absorptif dönemde normaldir, ancak tüketilen yiyeceğin fazla olması nedeniyle; glukoz ve aa düzeyinin artması somatostatin düzeyini arttırır⁵⁵.

III- AÇLIK

Metabolizmanın açlık durumu, besinlerin vücuda alınmadığı ve enerji ihtiyacının internal depolardan sağlandığı durumdur. Bu durumda glikojen ve yağ depoları reversibl halde dir^{14,55}. Vücudun plasma glukoz konsantrasyonu; 70-110 mg/dl olan homeostatik düzeyde tutulmalıdır. Bu nokta kritiktir. Normal koşullarda özellikle; beyin, böbrek medullası, eritrositler enerji kaynağı olarak glukoz dışında hemen hiçbir metabolik substratı kullanmazlar^{27,29,63}. Açlıkta vücudun glukoz ihtiyacı, güçlü bir şekilde regüle edilir. Bu regülasyon, karaciğer glikojen depolarının yıkılması (glukojenolizis), protein ve lipidlerden glukozun sentezlenmesidir (glukoneojenezis)^{14,74}.

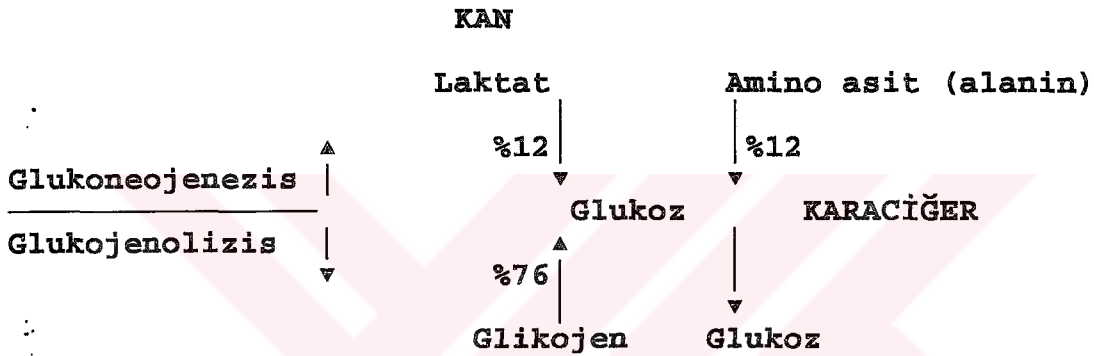
Dokular enerji için karbohidrat kullanımını, yağ ve proteinlere tercih ederlerse de başlıca karaciğer ve kastaki karbohidrat depolarının miktarı ancak birkaç yüz gramdan ibarettir^{29,34}. Vücut fonksiyonu için gerekli enerjiyi ancak

10-18 st.kadar karşılayabilirler.Kan şekeri ve insulin düzeylerinin düşmesi, glukoneojenezisi hızlandıran temel uyaranlardır^{29,55}. Kan insulin düzeyinin düşmesi,yağ hücresi içerisine glukoz alınımını da deprese eder. Bu durumda YA ve triaçilgliserol sentezi azalır¹⁶.Bu nedenle açlığın ilk birkaç saati dışında en büyük etki, dokuda yağın ve proteinlerin gittikçe azalması şeklinde kendini gösterir²⁹. Yağlar en önemli enerji kaynağını oluşturduğundan , boşalma hızları vücuttaki bütün yağ depoları boşalıncaya kadar kesintisiz devam eder.Yağ hücrelerinde depo edilen yağın, vücutta başka bir yerde kullanılacağı zaman hemen tümüyle serbest yağ asidleri (=SYA) şeklinde iletimi gerekir.Birçok değişik hormon , hormona-duyarlı hücre lipazını aktive ederek depo formu, triaçilgliserolün hızla hidrolizini sağlar. Böylece triaçilgliserol birkez daha YA ve gliserole hidrolizlenir ^{16,29}.

Karaciğer ve yağ dokusu hücreleri sempatetik sinirlerle innervedir⁵⁵. Yağ dokusunda sempatetik sinir sonlanmasından Epinefrin (=E) ve özellikle Norepinefrin (=NE) salgınır^{29,55}. NE ,fizyolojik olarak hormona-duyarlı hücre lipazının en önemli aktivatörüdür¹⁶.Böylece yağ hücrelerinden ayrılan YA'leri plazmada albümine bağlanarak SYA adı altında taşınırlar.Karaciğere gelen YA'leri asetil CoA'ya dönüşerek trikarboksilik asid (=TCA) siklusuna girip enerji sağlarlar.Gliserolden oldukça fazla miktarda glukoz sentezlenir²⁹.Açlıkta yağ dokusu lipoprotein lipaz aktivitesi düşer böylece sirküle olan lipoproteinlerin triaçilgliserolü yağ dokusunda

triaçilgliserol sentezlenmesi için uygun bulunamaz¹⁶. Hücrelere gerekli enerji için yağların utilizasyonunu hızlandıran bütün koşullarda, kandaki SYA konsantrasyonunda artış olur. Açlık, diabetes mellitus gibi yağın enerji için hızla gerektiği ve kullanıldığı koşullarda, triaçilgliserol yağ dokusundan mobilize olarak SYA şeklinde kanda taşınıp karaciğerde tekrar depo edilir²⁹ (Şekil: BIII-1)¹.

Şekil: BIII-1: Karaciğerin glukoz üretimi



Açlık fazında, aktive olan belirli hormonlar; açlık periyodunun süresi, egzersiz veya emosyonel stres gibi diğer faktörlerle belirlenir⁵⁵.

Kan şekeri düştüğünde, pankreasın Langerhans adacığı, alfa hücrelerinden sekrete edilen, glukagon; açlık durumunda major hormondur. Katabolik bir hormondur, başlıca karaciğerde siklik AMP oluşumunu stimüle eder ve glikojenolizisi sağlar, depo glikojenden glukoz salınımını, pirüvat, laktik asit, aa'lar ve gliserol gibi moleküllerin glukozla dönüşümünü; glukoneojenezisi stimüle eder. Glukagon yağ dokusunda, hormona-duyarlı lipazla lipolizisi stimüle eder. Glukagon kanda

gliserol, yağ asidi ve glukoz düzeyini artırır.İnsulin düzeyi düştüğünde çoğu hücreye glukoz kolayca alınamayabilir^{27,55}.

Vücut besinlerdeki fazla protein ve 20-30 gr kullanılması kolay protein yıkımının dışında,enerji için daima eğer bulunuyorsa,tamamen karbohidrat ve yağlardan yararlanır.Açlıkta proteinin boşalmasında üç ayrı faz görülür; ilk olarak hızlı boşalma, sonra yavaş boşalma, nihayet ölümden kısa bir süre önce tekrar hızlı boşalma.İlk olarak görülen hızlı boşalmada; aa karaciğerde glikoneojenezisle glukozla çevrilir. 75-100 gr kas proteini yıkılır . Organizmadaki aa 'lerin yaklaşık %60'ı kolayca karbohidrata çevrilir,%40'ı kimyasal yapısından dolayı bu olayı kolaylıkla gerçekleştiremez²⁹. Bu durumda idrarda nitrojen atılımı görülür²⁷. Her aa'nin glukozla çevrilmesi biraz farklı kimyasal reaksiyonları gerektirir. Örneğin alanin basit olarak deaminasyonla doğrudan glukozla çevrilir. Daha karmaşık olarak birçok aa 3-4, 5-7 karbonlu şekerlere çevrilerek daha sonra fosfoglukonat yoluna girip sonunda glukoz oluştururlar. Böylece oluşan glikojenin yaklaşık 2/3'ü başlıca beyine enerji sağlamak için kullanılır. Açlığın ilk fazında kolayca mobilize olan protein depoları boşaldıktan sonra, geri kalan proteinin dokulardan ayrılması kolay olmaz. Bu sırada glikoneojenez hızı ,öncekinin 1/3 - 1/5'ine iner, protein boşalma hızı çok yavaşlar²⁹. Bu dönemde kastan alanin aa'tinin salınımı da azalmıştır⁵².İdrarda nitrojen atılımı azalmıştır,beyin, eritrositler ve renal medullanın metabolik ihtiyacı azalmıştır²⁷.Enerji sağlanması için YA metabolize

olarak, karaciğerde asetil CoA'nin düzeyini artırır ve karaciğerden keton cisimleri serbestlenir. Ketonlar; aseton, asetoasetik asit, beta-hidroksiasetoasetik asit (beta-hidroksi bütirik asit) alternatif enerji kaynaklarıdır^{27,55}. Keton cisimleri de glukoz gibi kan-beyin bariyerini geçerek beyin hücreleri tarafından enerji için kullanılabilir. Bu nedenle beyine gerekli enerjinin yaklaşık 2/3 'ü bu koşullarda başta beta-hidroksibütirat olmak üzere keton cisimlerinden sağlanır. Bu olay vücuttaki protein depolarının kısmen korunmasını sağlar. Nihayet yağ depolarının tümüyle boşaldığı ve enerji kaynağının proteinlere kısıtlı olduğu son durum ortaya çıkar. Protein depoları tekrar hızla boşalma fazına geçer. Proteinler fonksiyonları için vazgeçilmez olduklarından, vücuttaki proteinler normal düzeyin yarısına indiği zaman genellikle ölüm meydana gelir²⁹. Açlıkta olan bu adaptasyonlar; substratların değişen plazma konsantrasyonlarıyla farkedilir^{27,55}. Yağ asitleri ve ketonların bu formasyonu enerji kaynağı olduğundan dolayı " glukoz tedbiri" ismini alır. Katabolik ve glukoneojenik yolların stimülasyonuna ek olarak glukagon, glukojenik ve lipojenik metabolik yollarda insulinle stimule edilen enzimleri inhibe eder. Açlık durumunda , plazma glukoz düzeyi, insulin sekresyonu, parasempatetik aktivite düşer^{55,66}.

Merkezi Sinir Sisteminin (=MSS) glukoz ihtiyacı, esansiyel yağlardan sağlanır. Açlık katabolizma durumudur , çünkü karbohidrat, yağ ve protein depoları tümüyle boşalır^{34,52}.

Birkaç st. gibi (10-18st gibi) kısa süreli açlıkta aç-

lığa erken cevap olarak glukagon sekresyonu artar, insulin sekresyonu azalır. G/I oranının artması karaciğer glikojen depolarının hızlı olarak mobilizasyonunu gösterir (glikojenolizis). Açlığın birinci gününde beyin enerji olarak sadece glukozu kullanmaya devam eder. Açlık boyunca kana serbestlenecek glukozun sentezi için gereken karbon iskeleti glukoneojenezis olayını sağlamak amacıyla primer olarak aa, gliserol ve laktattan sağlanır. Glikoneojenezis, glikojen depoları tümüyle tüketildikten sonra, 4-6 st.'de başlar. Glukoneojenezis tüm gece boyunca ve uzayan açlık süresince kana glukoz sağlanmasında esansiyel rol üstlenir^{11,16,27,55}. Karaciğer, periferel dokuların kullanması için keton cisimlerinin sentezlendiği ve salındığı primer yerdir¹⁶. Birkaç günlük açlığın ilk günlerinde, kas proteini hızlı bir şekilde yıkılır, aa sağlanır. Bu aa'lar karaciğerde glikoneojeneziste kullanılır. Alanin ve glutamin kastan serbestlenen kantitatif olarak çok önemli glukoneojenik prekursorlardır. Kas kendi depo glikojenini enerji kaynağı olarak kullanır. 2 haftalık açlığın 1. haftasında kas enerji kaynağı olarak karaciğerden gelen keton cisimlerini ve yağ dokusundan kaynaklanan YA'lerini kullanır. Lipolizis sırasında yağ dokusu bir miktar YA'dini tutarak kendi enerji ihtiyacını karşılar. Açlığın 3. haftasından sonra, kas keton cisimlerinin kullanımını azaltıp, sadece okside YA'lerini kullanır. Böylece sirküle olan keton cisimleri konsantrasyonu yükselir. Bu dönemlerde beyin enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanır. Devam eden açlıkta beyin enerji

ihtiyacını açlığa adapte olarak azaltmıştır. 2-3 haftadan fazla açlık sürelerinde, plasma keton cisimleri yüksek düzeye ulaşmıştır ve beyinde enerji kaynağı olarak bu substratlardan yararlanır¹⁶ (Şekil BIII-2)¹⁶.

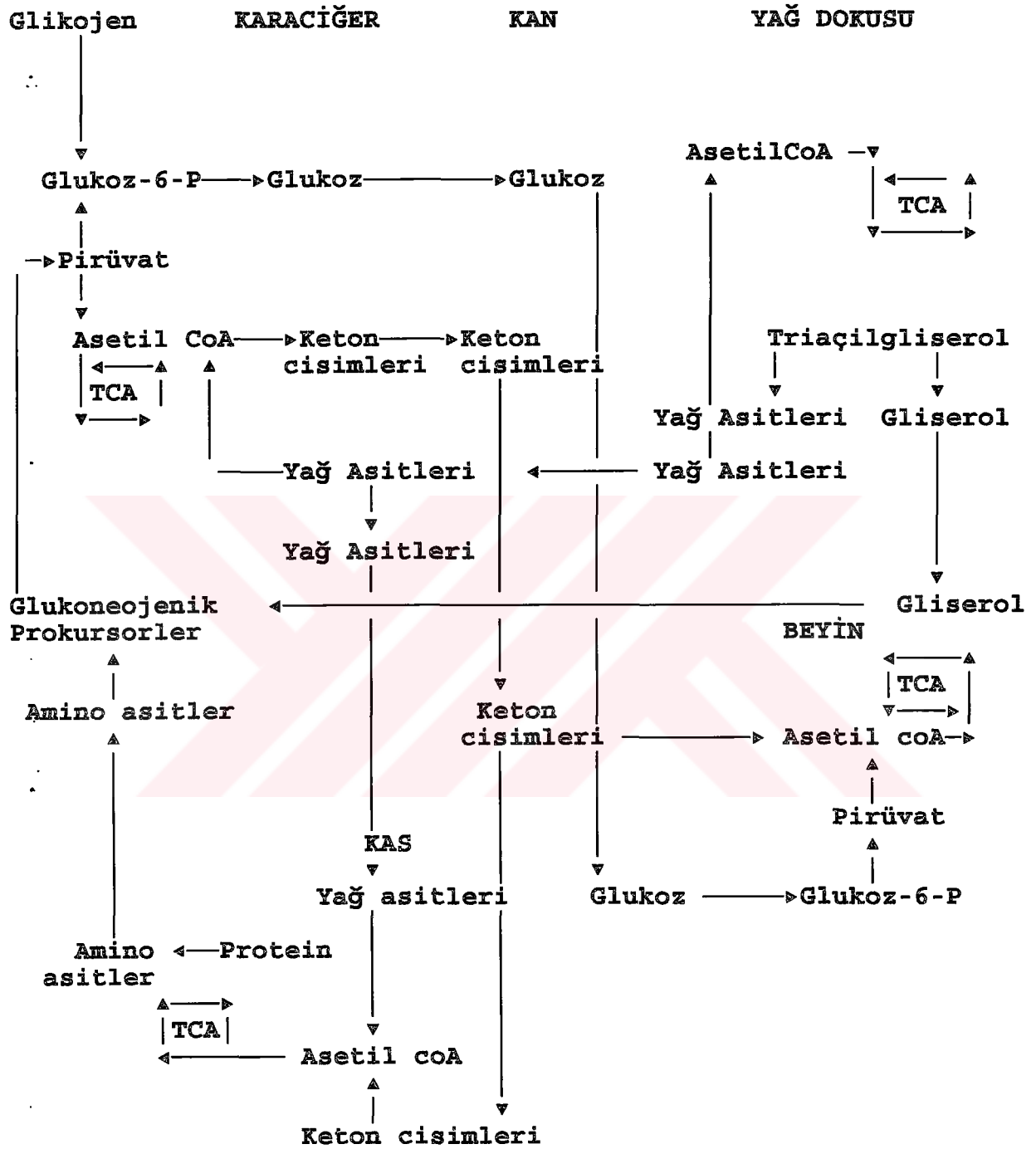
E. glukagonu stimule, insulin sekresyonunu inhibe eder⁵⁵. Pankreas adacık hücrelerinde sempatetik etkiye hormonlarda yardım eder. Açlıkta, insulin ve glukozun sirkulasyondaki düzeyinin çoğunlukla düştüğü görülmüştür. Açlıkta growth hormon hafif bir ketojenik etkiye sahiptir. Bu hormon, hormona duyarlı lipazın aktivasyonunda kortikotropin ve glukokortikoidlere benzer, zayıf bir etkiye sahiptir²⁹. Açlıkta Growth hormon konsantrasyonu çeşitlilik göstermektedir, çoğunlukla artar. Gonadotropin ve Testosteron konsantrasyonunun açlıkta değişmediği gösterilmiştir. Çok potent kalorik bir hormon olan, triiyodotroninin azalır. Bu durum oksijen tüketimini azaltır¹¹.

Açlık bir kaç günden daha uzun olduğunda, diğer önemli adaptasyonlar meydana gelir. Total enerji harcaması, basal metabolik hıza yansır. Enerji depoları, %10-20 direne olur. MSS enerji kaynağı olarak, glukozla tümüyle bağlı değildir, ihtiyacın bir kısmını keton cisimlerinden sağlar⁵⁵. Amino asitlerden 1/3 oranında kullanılan alanin aa'ti glukoneojenezis için önemlidir. Valin, lösin, izolösin konsantrasyonu başlangıçta artar, sonradan düşer. Glisin, açlıkta belirgin olarak artar. Amino asitlerdeki bu değişikliklere ek olarak; vücudun sodyum, potasyum, magnezyum düzeyleri anlamlı olarak düşer.

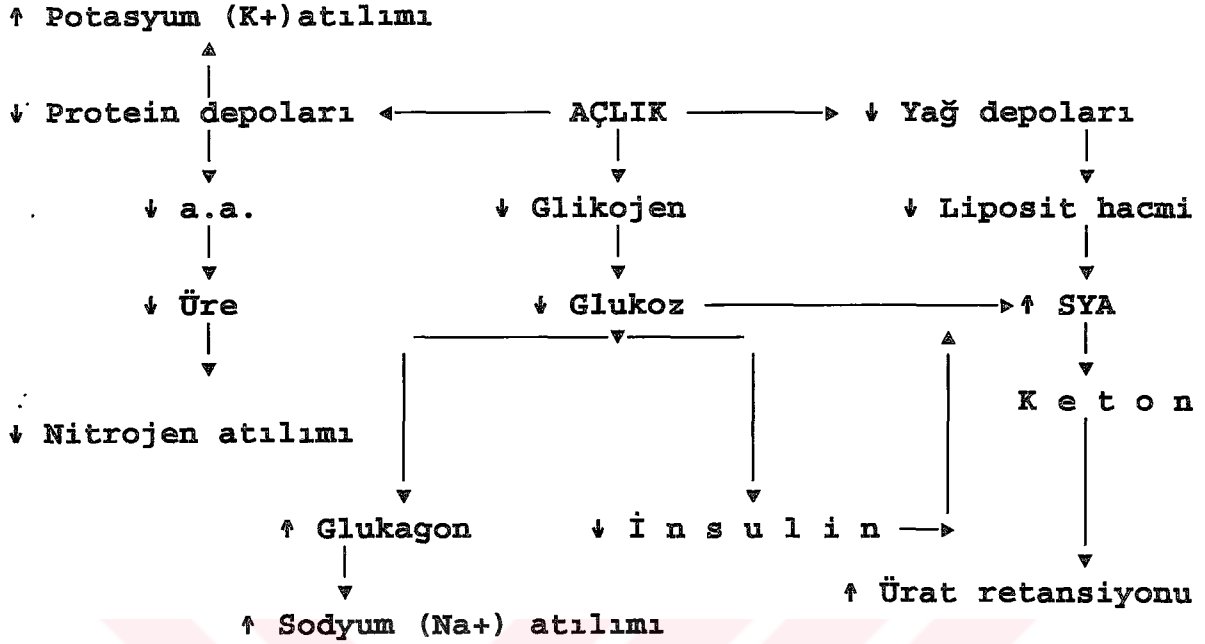
Glukagonun artışı sodyum atılımını stimüle eder¹¹. Riboflavin çok hızlı olarak azalır, fakat pantotenik asid, pridoksin, tiamin düşüşü yavaş olur¹¹. Uzun süreli açlıkta, beyin total kalori ihtiyacını, keton cisimlerini kullanarak sağlar. Böylece 5-6 hafta gibi uzun süreli açlıktan sonra, organizma enerji tüketimine adapte olur. Önceden 140gr glukoz tüketen beyin, bu miktarı 80gr'a düşürür. Ketojenik aa'lerin salınımı anlamlı olarak azalır. Uzun süreli açlıkta, karaciğerde glukoneojenez azalır ve böbrek yeni glukozun belirgin kaynağı olur. Uzun süreli açlıkta hepatik glukoneojeneziste azalma meydana gelir¹¹. Total glukoneojenezisin %50'si böbrek tarafından sağlanır. Üriner yolla nitrojen atılımı 3-5 g/gün'dür⁵⁹. Açlıkta total kalori ihtiyacı, %15-20 kadar azalmıştır¹¹ (Şekil: BIII-2)¹⁶

8 haftalık starvasyon sonrasında, proteine bağlı hücresel fonksiyonların uzun süre yapılamadığı yerlerde, metabolik ihtiyaç vücut protein depolarından sağlandığında ölüm meydana gelir¹. (Şekil: BIII-3)¹¹

Şekil: BIII-2: Açlıkta dokular arası metabolik ilişki



Şekil:BIII-3:Açlıkta vücutta meydana gelen değişiklikler



IV-Vücut Ağırlığı

Aşırı kalori alınımı, vücut enerji depolarında yığılır . Bu miktarlar yaklaşık,vücut ağırlığının her kg'ında 2600kcal. ve %76 yağ, %23 protein, %1 glikojen şeklinde kompozedir.Fiziksel aktivitede, enerji sağlayacak substrata olan ihtiyaç artar. Böylece normal vücut ağırlığının korunması,için kalori alınımında artış görülür.Plazma glukoz düzeyi, glukoz tüketim hızı, ısı üretim hızı, GI hormonlar gibi stimülüslerin düzeylerindeki değişiklikler hipotalamus tarafından kontrol edilerek, vücut ağırlığı regüle edilir⁵⁵.

Nair ve ark.,insanlarda uzun süreli açlıkta,vücudun protein ve enerji konservasyonunun; üriner nitrojen atılımı,

metabolik hızın ve proteolizisteki lösin akışının, azalmasıyla sağlandığını belirtmişlerdir.    günlük açlığın birinci gününde üriner nitrojen atılımı ve metabolik hızdaki değişiklikler anlamlı bulunmamış ve 60st açlık sonrasında proteolizis artmış bulunmuştur⁵⁹.çeşitli açlık sürelerinde (10st., 48st., 60st., 72st., 96st., 216st. gibi) kobay, rat ve insanlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır ^{6,8,31,32,45,47,62,76}.

Nomani ve ark. ramazan ayı süresince, karbohidrat, yağ ve proteinlerle beslenen insanlarda ramazan ayının 0., 14. ve 28. günlerinde kan üre ve glukoz düzeylerinde çalışmışlardır. Açlık periyodunun sonunda kan  resi anlamlı olarak artarken, glukoz düzeyinde düşme olduğunu belirlemişlerdir. Ramazan açlığı modelinin enerji alınımının regülasyonu ve enerji metabolizması ile ilgili çalışmalarda uygun olduğunu belirtmişlerdir⁶⁰.

Hauguel ve ark. 96st. a  bırakılan 29 günlük gebe tavşanlarda, anneye ait kalp ve çizgili kasın glukoz kullanımında, sirkülasyondaki yağ kaynaklı substratlardaki artışa bağlı olarak azalma meydana geldiğini, plasma insulin konsantrasyonundaki düşüşün , açlığa spesifik bir adaptasyon olarak oluştuğunu g stermişlerdir³⁰

Gilbert ve ark. pregnant a  kobaylarda kan ketonlarında artış ve 2, 3 günlük açlık boyunca bu türlerde yüksek maternal mortalite gösterirlerken, a  gebe olmayan kobaylarda ketoneminin söz konusu olmadığını g stermişlerdir²⁸.

V-AÇLIKTA GLUKOREGÜLATÖR HORMONLAR

Madison ve ark. 1922 yılında Banting, Best ve McLeod'un pankreatektomize köpeklerde karaciğer glikojen deposunun minimum olduğu anda ciddi derecede hiperglisemi gösterdiğini belirtmişlerdir^{50,51}.

Paschoalini ve ark. tavşan MSS' deki insuline duyarlı merkezlerin yağ dokusunun lipolitik sempatetik tonüsünün modülasyonu ile kontrol edildiğini göstermişlerdir. Açlıkta ise SYA mobilizasyonunun kontrol ettiğini belirtmişlerdir. Bu merkezlerin aktivitesinin glukoz kullanım hızları ile regüle edildiğini göstermişlerdir. Hipofiz hormonları, glukagon, kortikosteroidler, katekolaminler ve prostaglandinlerin yağ dokusundan serbest yağ asidinin salınımında etkili oldukları gösterilmiştir⁶⁵.

Owen ve ark.; obez kişilerde yağ dokusu hücrelerinin hipertrofi derecesinde hiperplazi gösterdiğini, bu durumda insuline duyarsızlığın her bir hücrede artan lipid içeriği ile korele olduğunu belirtmişlerdir. Bireylerin kilo kaybedip, yağ hücre hacimleri azaldıktan sonra, insuline duyarlılık ve serum immunoreaktif insulin düzeylerinin normale geri döndüğünü, obez kişilerde bir gece açlık sonrasında serbest yağ asitlerinin, glukozun, insulinin bazal düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. 3-7 günlük açlıkta normal ve obez kişilerin bu düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır⁶². 3 günlük açlık sonrasında insulin düzeyinin düştüğü ve glukagon düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. 1985 yılında glu-

kagonun hayvanlarda protein metabolizmasında etkili olduğu gösterilmiş, insanlarda glukagonun protein metabolizmasındaki etkisi henüz belirlenmemiştir⁵⁹.

Florant ve ark. kış uykusuna yatan marmot (*Marmota flaviventris*) larda, hipernasyonda görülen hipofajiden insulinin sorumlu olmadığını göstermişlerdir. Hibernatörlerin serbest olarak beslendikleri ve kilo aldıkları yaz mevsiminde, insulinin nonhibernatörlerdeki gibi yiyecek alınımını regüle edebileceği gösterilmiştir²³.

VI-AÇLIKTA GLİKOJEN METABOLİZMASI

1938 yılında Soskin ve ark. kan glukoz konsantrasyonunun hepatik regülasyonunu çalışmışlardır⁵³. 1960 yılında Madison ve ark. glukoz alınımının glukoz yüklenmesiyle direkt olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Karaciğere alınan glukozun büyük bir kısmı burada glikojene çevrilmiş halde bulunur^{50,51}.

Karaciğer, kısa postabsorptif dönem sonrasında kan glukozunun en önemli kaynağıdır⁶². Karbohidratın esas kısmının glukoz halinde kan dolaşımına verildiği, yada karaciğerde glikojene çevrildiği bilinmektedir⁵². Glikojen sentezinden glikojen sentetaz enzimi sorumludur⁴⁰. Yüksek kan glukoz ve insulin konsantrasyonlarına bağımlı olarak, yağ dokusunda lipoliz inhibe olur. Serbest yağ asit düzeyleri düşük kalır. Bir canlı tokluk halinden açlık haline geçtiğinde, glukozun besinlerden sağlanabilirliği daha azalır; kan glukoz düzeyinin belirgin değerde tutulması amacıyla karaciğer glikojenine başvurulur.

Kanda insulin düzeyi azalır, glukagon artar. Yağ dokusunda glukoz kullanılışı azalırken ve insulinin yağ dokusu lipolizisi üzerindeki inhibitör etkisi daha azalınca, yağ; serbest yağ asitleri ve gliserol halinde mobilize olur. Serbest yağ asitleri okside oldukları yada esterleştikleri dokulara taşınırlar. Gliserol, başlıca karaciğer ve böbrekte, gliserol-3-fosfata okside olduktan sonra karbohidrat havuzuna katılır. Tamamen doyurulmuş halden tamamen açlık fazına geçiş fazı sırasında endojen glukoz üretimi (amino asitlerden ve gliserolden) glukozun kullanılışı ve oksidasyonu aynı hızda olmaz çünkü karaciğer glikojen depoları boşalmıştır ve kan glukozu düşme eğilimi gösterir. Bu nedenle yağ dokusu devamlı artan hızda mobilize olur; ancak birkaç saat içinde serbest yağ asitleri ve kan glukozu açlık düzeyinde stabil hale gelir⁵².

In vivo glukoz alınımları canlıda iki mekanizma ile meydana gelmektedir. Birincisi; sadece insuline duyarlı dokularda (IAGA) meydana gelen insulin bağımlı glukoz alınımları, ikincisi; insuline duyarsız ve duyarlı dokularda meydana gelen insulin aracılığı olmaksızın glukoz alınımları (AIAGA) dır. Açlıkta IAGA hızının azaldığı iyi bilinmektedir. 48 st. gibi kısa süreli açlık periyodunda IAGA hızı %30-50 oranında azalmaktadır. 48 st. ve 60 st. gibi kısa süreli açlık sonrasında insulinin stimule ettiği glukoz yararlanım hızı %30-50 oranında azaldığı halde, AIAGA'ya açlığın etkisi bilinmemektedir. Baron ve ark. AIAGA'da açlığın etkisini araştırmışlardır⁴. Bununla

11mmol/L olduğunda aşağı yukarı AIAGA %20 oranında azalmış bulunmuş serum glukoz konsantrasyonu yaklaşık olarak 4.7mmol/L olduğunda etkilenmemiştir. Açlıkta glukoz alınımlında azalma meydana gelir. Bu durum serbest yağ asitleri ve keton cisimleri düzeylerindeki artmayla birliktedir. Metabolik substratların IAGA hızını azalttığı bilindiğinden dolayı bunların AIAGA hızını da azalttığı farzedilmektedir.

Açlık boyunca serbest yağ asitleri ve keto asit düzeylerindeki belirgin artış uzun süreli açlık sonrasında AIAGA hızındaki düşmenin sebebi olamaz⁴.

Baron ve ark., Cahill ve ark. ile Owen ark. kan şekeri- nin düşük olduğu uzun süreli açlıkta, glukoz ve vücut protei- ninin harcanması münasabetiyle beyinin glukoz dışında enerji kaynaklarına ihtiyaç duyarak keton cisimlerinden enerji sağ- ladığını göstermişlerdir^{4,12,62}.

Baron ve ark. obez erkeklerin 9 günlük açlıkta , açlı- ğin öglisemi döneminden AIAGA'nın etkilenmediğini, uzun süre- li açlıkta kasta AIAGA ve IAGA 'nin hızının azaldığını be- lirtmişlerdir⁴.

Finegold ve ark., normal çocuklarda, açlık boyunca kara- ciğer glikojen depolarının boşalmasının, plazma glukoz düzeyi 40mg/dl olduğunda glukagonun oluşturduğu glisemik cevapta a- zalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Normal ve ketotik hi- po glisemili çocuklarda da, açlık stresi altında hepatik glikojen rezervlerinin boşaltılmış olduğu durumda, 0,5-1mg iv veya im olarak uygulanan glukagona cevabın azaldığını

göstermişlerdir.²².

Kaslow ve ark. açlık ve diabette glikojen sentaz enziminin aktivitesinin benzer değişiklikler gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak kan glukoz konsantrasyonunda iki unsur farklıdır; kan glukozu açlıkta orta dereceli hipoglisemi ile, diabette hiperglisemi ile karakterizedir³⁹. Açlıkta glukoz üretimi, kas ve karaciğer arasında görülen Cori ve alanin glukoz sirkulasyonu ile direkt olarak karaciğerde yapılır⁴.

Nandi ve ark. kobayda yüksek düzeyli vitamin C 'nin (250mg/gün, p.o.) kan hemoglobin , glukoz, serum demir, karaciğer glikojen ve demir düzeylerinde belirgin bir fark oluşturmadağını göstermişlerdir⁵⁸.

Boudjema ve ark., donörün beslenme durumunun karaciğer preservasyonunda ve transplantasyonunda etkili olabileceğini göstermişlerdir. Aç (72st.) hayvanların karaciğerinde artan hasarın, posttransplant periyodun başında asıl enerji kaynağı olarak kullanılan glikojen kaybindan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Donörün beslenme durumunun karaciğer transplantasyonu sonrasında, karaciğerin fonksiyon gösterebilmesinde önemli bir faktör olabileceğini rapor etmişlerdir¹⁰ .

Campion ve ark., yenidoğan domuzlarda , iskelet kası (m. biceps femoris) metabolizmasında kan hormon ve metabolit profillerinde açlığın (24st.) etkisini araştırmışlardır. Açlıkta meydana gelen metabolizmadaki değişikliklere uyunda, iskelet kasının çok önemli rol üstlendiğini belirtmişlerdir. Yenidoğan domuzlarda bu dokunun yaşamsal önem taşıdığı bilin-

mektedir. Glukozun, CO_2 'e oksidasyon hızının ve glukozun glikojene dönüşümünün, açlıktan dolayı azalabileceğini belirtmişlerdir¹³.

VIII:AÇLIKTA C VİTAMİNİ

Sağlıklı yaşam için AA'nın gerekliliği 17. yy başından beri bilinmektedir⁴⁶. AA beyaz yada sarı kristaller halinde olup, vitaminler içerisinde en labil olanıdır. Vitamin C birbirine dönüşebilir iki formda bulunur. Bunlar, fizyolojik şartlarda anyon formunda bulunan redükte AA ve elektriksiz olarak nötral olan okside Dehidroaskorbik asit(=DHA) dir. Her iki formunda antiskorbütik etkisi aynıdır⁹. Kayaalp'in belirttiğine göre günde 75mg yada daha fazla dozlar vücudu C vitaminine doyurur. Doygunluk halinde plazmadaki C vitamini konsantrasyonu yaklaşık 1.4 mg/dl'dir. AA'nın böbrekten itrahi glukoz gibi eşik değerin aşılması ile olur. Bu eşik değer doygunluk konsantrasyonuna aşağı yukarı eşittir⁷⁸. AA, sodyum(Na^+) bağımlı aktif transport mekanizmasıyla proksimal ileumdan absorbe edilir. Yüksek AA konsantrasyonunda hücreler AA'ı stereospesifik aktif transport mekanizmasıyla alırlar. Okside formu, Dehidroaskorbik asit redükte formdan daha hızlı transport edilir². Absorbsiyon sonrasında kompartmanlara ve çeşitli dokulara uygun miktarda dağılımı yapıp, non-meta-

meyen AA gastrointestinal sistemin alt kısmında bakteriler tarafından CO₂ ve bilinmeyen ürünlere metabolize edilir². Farklı birçok hayvan türü, insan, kobay, maymun, domuz, yarası gibi AA'ı sentezleyemeyip, ihtiyaçlarını eksojen kaynaklardan besinlerle sağlamak zorundadırlar. AA'nın yarılanma ömrü insanlarda 18, kobaylarda 4 gündür^{38,77}. Enzimatik ve nonenzimatik olarak AA'nın DEA'ya redüksiyonu deney hayvanlarının tüm dokularında meydana gelir ve özellikle karaciğer ve böbrekte bol bulunur². AA, dopamin-beta-hidroksilaz enzimi için redükte moleküler oksijeni hidroksil oksijenine çevirmede elektron donörü olarak rol alır. Bu enzim, NE biyosentezinde son basamağı katalizleyen enzimdir. Askorbat radikal, intraselüler bir enzim olan semidehidroaskorbat redüktaz enzimi ile askorbata dönüşür. Redükleyici ajan olarak burada NADH kullanılmaktadır². Yüksek dozda AA yüklemesi yapılan kobay, rat, insan gibi canlılarda çeşitli konularda araştırmalar yapılmıştır^{43,58}.

Laney ve ark. AA 'in normal miktarda (0.5g/kgdiyet) alınması durumunda adrenokortikotrophormon (=ACTH)'nin stimüle ettiği plasma kortisol düzeyinin, AA'den etkilenmediğini bulmuşlardır. Adrenal bezde ACTH düzeyine sadece AA 'in etkisi oluşunu göstermişlerdir. ACTH enjeksiyonuna cevapta, normal ve yüksek AA (10g/kgdiyet) alınımının adrenal AA konsantrasyonunda benzer düzeyde düşüklük oluşturduğu, adrenal bezdeki AA'ın bu düzeyinin steroidojenezis için kritik olmadığını bulmuşlardır⁴³.

Ridzman ve ark. klorpromazin uygulanan (30mg/kg, ip) skorbütik kobayların akciğer, deri, mide ve ileum gibi doku histamin düzeylerinde artış bulmuşlardır. Reserpin uygulanan (5mg/ml, ip) skorbütik kobayların aynı dokularında histamin tüketimini göstermişlerdir. AA eksikliği oluşturulmayan kobaylarda, AA sadece mide ve ileumda histamin tüketiminde etkili olmuştur⁶⁹.

Kalp ,beyin, karaciğer ve böbrek C vitamininin bol bulunduğu organlardır. Kaplan, C vitamini yüklemeli (500mg/kg, ip) akut (24st, 48st) ve kronik (120st) açlık periyodlarında kalp, beyin, karaciğer ve böbreğin lipid peroksit ve glutatyon düzeylerini araştırmıştır. C vitamininin, kalp ve beyin üzerine kuvvetli olarak, karaciğer ve böbrek üzerine bu dokuların açlıkta gösterdikleri fonksiyona ve C vitamininin metabolizmasına uygun olarak antioksidan etki gösterdiğini bulmuştur. Ölçülebilir düzeydeki lipid peroksidasyonun inhibisyonunda glutatyon etkilidir. Açlıkta yüklenen C vitamini, glutatyonun antioksidan fonksiyonunun böbrek ve beyinde azalmasına, kalpte fonksiyonuna devam etmesine, karaciğerde ise dokunun C vitamini düzeyinin yüksek olduğu anda glutatyonun antioksidan fonksiyonunu belirgin olarak göstermesinde etkili olduğunu belirtmiştir (Yayınlanmamış bulgu).

Kaplan ve ark. C vitamini yüklemesi yapılan aynı açlık sürelerinde, açlığa bağlı olarak belli konsantrasyondaki kan C vitamininin lipid peroksidasyonunu önleyebildiği, endojen antioksidan olarak plasmada bulunan sülfhidril gruplarının ok-

side olan vitamin C'nin redüksiyonunda kullanıldığını belirtmişlerdir (Yayınlanmamış bulgu).

Muddeshwar ve ark. AA metabolitlerinin seks varyasyonundan etkilenmediğini, AA'nın katabolik profilinde seksten kaynaklanan varyasyonun ratlarla benzer olduğunu rapor etmişlerdir⁵⁶.

C-MATERYAL VE YÖNTEM

I-Araştırma Planı

Kobaylar, insanlar gibi eksojen kaynaklı C vitaminine gereksinimlerinden dolayı C vitamini ile ilgili araştırmalarda sıklıkla kullanılan deney hayvanlarındandır. Bu nedenle çalışmalarımızda ortalama ağırlıkları 487.1 ± 25.3 gr dişi ve erkek 42 adet kobay kullanıldı. Bu hayvanlar kontrol ve deney grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrıldılar. Denekler, 15 st. ışıklı; 9 st. karanlık; $20 \pm 2^\circ\text{C}$ sıcaklıktaki odada; 7 ayrı kobay havuzunda muhafaza edildiler.

Kontrol grubundaki kobayların serbest olarak kobay pelleti ve su ihtiyaçlarını karşılamak için taze yeşillik (marul, yonca gibi) yemelerine izin verildi⁷⁷. Bir gece açlığından (~15st.) sonra kobaylara pentotal (Sodium Pentothale, Abbott) anestezi yapıp (1ml/kg, i.p.) intrakardiyak ponksiyonla kanları alındı. Bunu takiben kobay kanatılarak eks edilip, karaciğer ve kas doku örnekleri ayrıldı. Alınan kan örneklerinde serum glukoz, kan C vitamini tayini yapılırken, karaciğer ve kas dokularında glikojen düzeyleri saptandı, karaciğer, kas ve pankreas doku kesitleri histolojik takip yapılmak üzere tespit solüsyonuna alındı.

Deney grubundaki kobaylar ise, 24st., 48st., 120st. sürelerle aç bırakıldılar. Bu grup deney hayvanları C vitamini yüklemeli açlık gruplarının kontrol gruplarını oluşturdu. Açlığın başlangıcında aşırı doz (Tek doz, 500mg/kg, i.p.) C vi-

tamini (Merck, F.R. Germany) yüklemesi yapılan^{15,69}. Kobaylar 24st., 48st., 120st. sürelerle aç bırakıldılar. Kobayların açlık periodları boyunca su ihtiyaçları yeşil taze sebzeler yemelerine izin verilerek sağlandı. Deney grubunu oluşturan kobayların her birinden intrakardiyak ponksiyonla kan numuneleri alındı. Total kanda C vitamini, serumda glukoz düzeyleri tespit edildi. Karaciğer ve kastan alınan doku parçalarında glikojen ve C vitamini düzeylerine bakıldı. Karaciğer, kas ve pankreasta histolojik takiplere başlandı. C vitamini ve glikojen tayini yapılacak olan numuneler -20° C' de ~ 2 hafta boyunca olmak üzere çalışma yapılınca kadar saklandı^{68,71,75}.

Kontrol ve deney grubundan elde edilen bulgular karşılaştırılarak, istatistiksel yöntemlerle değerlendirmeleri yapıldı.

Gruplar:

-Kontrol n:6

-24st. Açlık n:6

-C vitamini yüklemesi (Tek doz, 500mg/kg, ip)+24 st. Açlık n:6

-48st. Açlık n:6

-C vitamini yüklemesi (Tek doz, 500mg/kg, ip)+48st. Açlık n:6

-120st. Açlık n:6

-C vitamini yüklemesi (Tek doz, 500mg/kg, ip)+120st. Açlık n:6

Deney Protokolü

BİYOKİMYASAL
BULGULARHİSTOLOJİK
BULGULAR

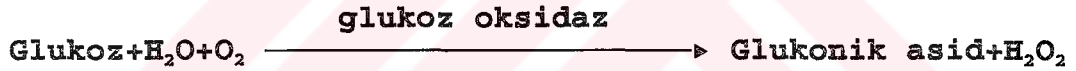
Kontrol (n:6)	_____		
A24 (n:6)	_____	Serum Glukoz	
A48 (n:6)	_____	Kan AA	Pankreas
A120 (n:6)	_____	Karaciğer AA	ışık Mik.
VitC+A24 (n:6)	_____	Karaciğer Glikojen	ışık Mik.
VitC+A48 (n:6)	_____	Kas Glikojen	ışık Mik.
VitC+A120 (n:6)	_____		

II-Biyokimyasal Tayin Yöntemleri

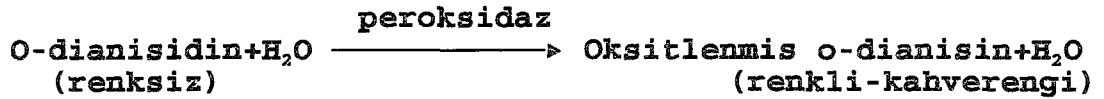
i-Kan Şekeri Tayin Yöntemi:Technicon RA-1000 otoanalizörde (mg/dl) glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak tayin edildi⁵.

Prensip

Glukoz oksidaz enzimi ; glukozun glukuronik asit ve hidrojen peroksit oksidasyonunu katalizler.



O-dianisidin gibi enzim peroksidaz ve kromojenik oksijen akseptörü eklenmesi sonucunda ölçülebilir renklenme olur.



Reaktifler

1-Fosfat tamponu (pH:7, 0.1molL⁻¹)

2-Peroksidaz reaktifi

3-Glukoz oksidaz reaktifi

4-Fenol solüsyonu

Deneyimizde glukoz kiti (Stanbio, Sigma) kullanıldı.

İşlemler

50 mikrolitre serum alınarak, 2ml glukoz oksidaz reaktifi ile cam tüpte karıştırılır.

-2ml fenol reaktifi eklenip, kapağı kapatılıp, çalkalanır.

-37°C su banyosunda 15dk ısıtılıp, soğutulur.

-Köre karşı 510nm okunur.

Hesap:

$$\frac{\text{Numunenin absorbansı}}{\text{Standart absorbansı}} \times \text{Standart Konsantrasyon} = \text{Numune Konsantrasyonu}$$

ii:Kanda C Vitamini Tayin Yöntemi⁷⁰

2,4-Dinitrofenilhidrazin (DNPH) metodunun adaptasyonu olan Lowry ve ark.'nın metodu kullanılmıştır. 0.01ml kanda AA 'i belirlemek üzere düzenlenmiştir.

a:Kullanılan Çözeltiler

2,4-Dinitrofenilhidrazin-Tiyoüre-Bakırsülfat Ajanı (DNPH)

100ml 9N H₂SO₄'de 2 gr 2,4-Dinitrofenilhidrazin(Sigma), 0.25 gr Tiyoure (Sigma), 0.03 gr Bakırsülfat 5.H₂O (Merck), çözülerek hazırlanır. Solüsyon berrak değilse, filtre veya sant-rifüj edilebilir. Buzdolapta saklanıp, haftalarca kullanılabilir.

% 65 Sülfürik Asit (H_2SO_4)

30 ml distile suya 70 ml konsantre sülfürik asit (Merck) eklenerek hazırlanır. Buzdolapta saklanır,soğukken kullanılmalıdır.

% 5 Trikloro Asetik Asit (TCA)

100ml distile suda 5gr trikloro asetik asit (Merck) çözülür.

AA Standart Solüsyonu

1 mg AA/100 ml içerir.50 ml volümetrik kap içerisine bu solüsyonun 10 ml' si pipetlenir. % 5'lik TCA ile volüm tamamlanır. Kuvvetli bir şekilde çalkalanır. Bu solüsyonun 1 ml'si 0.002 mg AA içerir.

b:Yöntem

Tanımladığımız bu yöntemle plasma, serum, kan C vitamini düzeyleri tespit edilebilir.

1-40 mikrolitre % 5 TCA üzerine 10 mikrolitre örnek konur.

2-Karıştırılır, tüp parafilmlenir.

3-10 dk. 3000 rpm santrifüj yapılır.

4-Süpernatandan 30 ml alınır.

5-Standart için 30 ml stardart solüsyonundan tüpe konur.

6-Kör için 30 ml % 5'lik TCA tüpe konur.

7-Her bir tüpe 10 ml 2,4-DNPH ajanı konur.

8-Her bir tüp karıştırılır. Ağızları parafilmlenir.

9-4 st. 37°C su banyosuna konur.

10-Tüpler banyodan çıkarılır.

11-Buzda soğutulur.

12-Her bir tüpe 50 ml soğuk % 65 H_2SO_4 eklenir.

13-Karıştırılır.

14-Oda sıcaklığında 30 dk bekletilir.

15-520 nm dalga boyunda spektrofotometrede okuma yapılır.

$$\text{Sonuç} = \frac{\text{Numunenin Optik Dansitesi (abs.)}}{\text{Standartın Optik Dansitesi (abs.)}} \times \text{Standart} = \dots \text{mgAA/dl}$$

konsantrasyon

formülüne yerleştirilerek hesaplama yapılır.

iii:Dokularda C Vitamini Tayin Yöntemi ⁷

Loe ve Kuether'in metodunun modifikasyonudur⁷. Lens, akuöz humor, böbrek, karaciğer gibi dokularda bu yöntemle C vitamini tayini yapılmıştır.

a:Kullanılan Çözeltiler

Perklorik asit - Etilendiamintetraasetik asit (PCA/EDTA)

0.35 M PCA'de (Merck) 0.1 mgr EDTA (Sigma) çözülerek hazırlanır.

Renk Ajanı

100 ml 0.35 M PCA içerisinde 0.6 gr bakır sülfat (Merck) çözülür.

100 ml 0.35 M PCA içerisinde 5 gr tiyoüre(Sigma) çözülür

100 ml 0.35 M PCA içerisinde 5 gr 2,4-Dinitrofenilhidrazin (DNPH) çözülür. Her birinde 1:1:20 v:v:v olacak şekilde karıştırılarak hazırlanır.

%65 Sülfürik Asit (H_2SO_4)

100 ml distile suya 65 ml konsantre H_2SO_4 (Merck) eklenir.

b:Yöntem

Doku örnekleri 6. basamağa kadar çalışılıp, -20°C'de çalışma yapılincaya kadar bekletilmiştir⁷¹.

1-Doku ağırlığının 9 katı PCA/EDTA konur

2-Buz soğukluğunda homojenize edilir.

3-15000g devirde 3 dk 4°C 'de santrifüj edilir.

4-200 mikrolitre standart alınır.

5-200 mikrolitre süpernatant alınır.

6-200 mikrolitre kör için 0.35M PCA konur.

7-Her bir tüpe 50 mikrolitre renk reaktifi konur

8-Her bir tüp vortekslenir.

9-3st. 37°C'de inkübe edilir.

10-Numunelerin ısısı 0°C' ye getirilir.

11-Her bir tüpe 300 mikrolitre buz soğukluğunda %65 H₂SO₄ eklenir.

12-Karıştırılır.

13-Oda sıcaklığında 30dk bekletilir.

14-Numuneler 515nm dalga boyunda spektrofotometrede okunur.

$$\text{Sonuç} = \frac{\text{Numunenin Optik Dansitesi (Abs.)}}{\text{Standartın Optik Dansitesi (Abs.)}} \times 1 = \dots \text{mikromolAA/gr}$$

formülüne konularak hesap edilir.

iiii:Dokuda Glikojen Tayin Metodu⁴⁹**a:Kullanılan Çözeltiler**

Sodyum Sülfatla (NaSO₄) doyurulmuş %30 Potasyum Hidroksit

300 gr Potasyum Hidroksit (KOH,Pancreac) 1 lt distile suda çözülerek, hazırlanan solüsyon NaSO₄ (Merck) ile do-

yurulur.

%5 Fenol

250 gr kristal fenol (Atabay Kimya San.) 5 lt distile suda çözülür.

%95 Etanol

%96-98 Sülfürik Asit (H_2SO_4)

Standart Glikojen Solüsyonu

25 mg glikojen (Sigma) 5 ml distile suda çözülür. Bu solüsyon 5 mg/ml glikojen konsantrasyonundadır. Standart glikojen solüsyonunun en az konsantrasyonu, bu stok solüsyondan volümetrik dilüsyonla hazırlanabilir.

b:Yöntem

- 1-Doku hızlı olarak temizlenip, tartılıp, kapaklı tüpe konur.
- 2-1.5 ml $NaSO_4$ ile doyurulmuş %30 KOH eklenir.
- 3-Kaynar su banyosunda 30 dk. beklenir.
- 4-Numuneler buzda soğutulur.
- 5-%95 Etanolden eşit volümde eklenir.
- 6-Numuneler 30 dk buzda bekletilir.
- 7-840g 30 dk süre ile santrifüj edilir.
- 8-Süpernatant aspire edilip, pelet glikojen üzerine 3 ml distile su eklenip, peletin suda çözülmesi sağlanır.
- 9-1 ml alınıp, üzerine 1 ml %5 fenolden, 5 ml %96-98 H_2SO_4 çözülür.
- 10-Örnekler karıştırılıp, 10dk beklenir.
- 11-30°C su banyosunda 10-20 dk beklenir.

12-Örnekler, 490nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunur.

Hesap, standartın sonucuna göre orantı kurularak yapılır.

III.Histolojik Tayin Yöntemleri

i:Işık Mikroskopi Tayin Yöntemi

Her bir gruptan alınan pankreas doku kesitleri %10'luk nötral formalinde, karaciğer ve m.Add.magnus doku kesitleri %70 formolde tespit edildi.

Yıkanan doku parçaları aşağıda gösterildiği gibi dereceli etil alkol serilerinde belirli sürelerle bırakılarak sudan kurtarıldı.

Etil Alkol Dereceleri (%)	Süre (dk)
80	60
90	60
96	60
96	60
100	60
100	60

Doku parçaları 2 st süre ile ksilolde saydamlaştırıldı.

Gömülme işlemi için tabloda gösterildiği gibi parafin serilerinden geçirilerek parafine gömüldüler.

Parafinler	°C	Süre (dk)
Parafin+Ksilol	55	45
Parafin I	55	60
Parafin II	55	60

Parafin bloklardan Reichertd-Jung kızaklı mikrotomu ile 4.5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.

Karaciğer ve m.Add.magnus doku parçaları glikojen granüllerinin boyanması için Periyodikasitschiff (PAS) boyama yöntemi ile boyandı²¹.

Pankreas doku parçaları, İmmunohistokimyasal(=IHK) tekniğe göre çalışıldı.

Elde edilen preparatlar BH2 Olympus fotomikroskopta incelenerek değerlendirildi, resimleri çekildi.

ii:İmmunohistokimyasal Analiz

Pankreas son yıllarda IHK yöntemi ile de araştırılmaktadır³⁴. Basit anlamda, doku ve hücrelerin immunolojik prensiplere ve tekniklere dayanılarak incelenmesidir ^{20,37}.Antijenik özellik gösterebilen çekirdek, sitoplazma yada hücre yüzeyine ait her türlü eleman uygun antikorla bağlanıp,bu reaksiyon bazı belirleyici enzimlerle kuvvetlendirilip, boyanarak ışık mikroskobu düzeyinde görünür hale getirilir. Bu yöntem immunofloresan tekniklere oranla 1) özel bir mikroskop düzeyi gerektirmemesi,2) kalıcı kesitler sağlanabilmesi açısından yararlıdır.Ayrıca dondurulmuş kesitlerde,en iyisi for-

malin olmakla birlikte, diğ er solüsyonlarda fikse edilip parafine g m lm   dokularda, sitolojik inceleme yapılan materyallerde de  alı ılabilmesi geniş kullanım olanağı sağlamaktadır. İmmünhistokimyasal boyamalar tanı koymada, etyolojik ve prognostik etkenlerin araştırılmasında, tedavi izleminde yardımcıdır²⁰. İmmün boyamanın başarısı antijenik bölgelerin görünür hale getirilmesi işlemine dayanır. Boyama protokolundaki işlemler, spesifik ve nonspesifik olmak üzere iki a amalıdır. Spesifik aşama; sorgulanan antijene yönelik antikoru n materyale uygulanması aşamasıdır. Bu antikorlar monoklonal ve poliklonal olmak üzere iki tiptir. Poliklonal antikorlar; bir antijene ait birden fazla epitopa yönelik heterojen bir popülasyondur. Buna karşılık monoklonal; bir antijenik epitopa spesifik homojen antikoru n popülasyonudur. Poliklonal antikorlar daha yüksek duyarlılık gösterirken , monoklonal antikorlar da yüksek spesifite sağlarlar.

Dokudaki antijen ile uygulanan antikoru , ki buna " Birincil (=Primer) antikoru  " adı verilir , birle tikten sonra bu reaksiyonun kuvvetlendirilip, görünür hale getirilmesi gereklidir. Bu amaçla antijen-antikoru n kompleksi enzimlerle işaretlenir ve daha sonra reaksiyona eklenen renk verici madde (=Kromojen) ile renkli bir son ürün oluşturulur.

Nonspesifik aşamada istenmeyen boyanmaların  nlenmesine yönelik endojen enzim ve protein blokajı yapılır.

Boyama yapılırken , hem antikoru n kalitesini, hem de uzun boyama protokol ndaki aksaklıkları saptayabilmek amacı

ile pozitif ve negatif kontrol kesitleri kullanılmalıdır ^{20,37}. Negatif kontrol kesitleri, boyanmanın spesifik olup olmadığını ortaya koyar. Primer antikorun uygulanması dışında tüm protokol aynıdır. Primer antikor yerine yıkama solusyonu yada ileri derecede dilue serumu önerenler de vardır.

Pozitif kontrol kesitleri ise, primer antikorun ve kullanılan yöntemin çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarar. Bu kesit genellikle araştırılan antijenin kesin olarak varolduğu bilinen bir dokudan hazırlanır.

Tüm vakalardan IHK inceleme için 4 mikronluk kesitler alındı. İndirek yöntemlerden Avidin-biyotin sistemi kullanıldı. Kullanılan antikorlardan biri olan anti-insulin (Zymed 08-0067) poliklonal-kobayda hazırlanmış, diğeri anti-glukagon (Zymed 08-0064) monoklonal tavşanda hazırlanmıştı. Her ikisinde kullanmadan önce dilüsyonu gerektirmiyordu.

a:Yöntem

- 1-4 mikron kalınlığındaki kesitler 56°C etüvde 30 dk tutulur.
- 2-15 dk ksilolde bekletilir.
- 3-Her birinde ikişer dakika olmak üzere sırasıyla; %100, %95, %90 etil alkol serilerinden geçirilerek hidrasyonları yapılır.
- 4-Distile suda iki kez çalkalanır.
- 5-Primer antikorlar (anti-insulin ve anti-glukagon) kesitleri kapatacak şekilde uygulanır ve oda sıcaklığında bir gece bekletilir.
- 6-Fosfatla tamponlanmış serum fizyolojik (PBS) ile 3 kez yı-

kanır.

7-Biyotine bağlanmış bağlayıcı (Sekonder) antikor ile 30 dk inkübasyon yapılır.

8- PBS ile yıkanır.

9-Strepta Avidin Alkalen Fosfataz kompleksi uygulanarak 30 dk bekletilir.

10-Tüm kesitler PBS ile yıkanır.

11-Substrat kromojen olarak Naftol Fosfat ile işaretlenmiş Alkalen Fosfataz Red kullanılır.

12-Kesitler çeşme suyunda yıkanır.

13-Zemin boyaması için çabuk boyama yöntemi ile 15 dk süre ile Hematoksilen ile boyanır.

14-PBS ile çalkalanır. Kapama solüsyonu (GVA) ile kapatılır.

Kullanılan IHK kitin (Histostain-SAB-Zymed Broad Spectrum Kit 95-9942) her iki hayvana yönelik çalışılabilmesi için geniş spektrumlusu (tavşan, kobay, rat vs) tercih edildi.

Tüm deney gruplarında alfa ve beta gruplarını içeren 37 Langerhans adacığı sayıldı. Her hayvanda kaç adada boyanma olduğu belirlendi.Ayrıca hücre boyanma yoğunluğu hafiften (+1) yoğununa kadar (+3) derecelendirildi.

III-Kullanılan Alet Ve Gereçler

Hassas terazi: Sartorius Basic, Germany

Su Banyosu: Ayvalı Teknik, Türkiye

Spektrofotometre: LKB Novaspec II, Germany

Otoanalizör: Technicon RA-1000

IV: Verilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Bilgisayarda (Macintosh, ABD) statview paket programı kullanılarak student's t testi kullanılarak yapılmıştır.



D:BULGULAR**i:Biyokimyasal Bulgular**

Normal yem ile beslenmelerine ve serbest olarak su ihtiyaçlarını karşılamalarına izin verilen kontrol grubu kobaylarının ,24 st.,48 st.,120 st. aç bırakılan, serbest olarak su ihtiyaçlarını karşılamalarına izin verilen kobayların,vitamin C yüklenen(500mg/kg, ip) 24 st. aç bırakılan (Vit C+ A24), vitamin C yüklenen 48 st. aç bırakılan (VitC+A48), vitamin C yüklenen 120 st. aç bırakılan (VitC+A120) ve serbest olarak su ihtiyaçlarını gidermelerine izin verilen kobayların serum glukoz (mg/dl),kan C vitamini düzeyi (mg/dl) aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo I: Kontrol ve deney grubu kobaylarının ; serum glukoz, kan AA değerleri

Grup No	Grup Adı	Denek sayısı (n)	Serum Glukoz (mg/dl)	Kan AA (mg/dl)
I	Kontrol	6	128.8±6.85	0.99±0.09
II	A24	6	126±4.85	0.68±0.02 [†]
III	A48	6	154.3±11.5	0.43±0.07 [#]
IV	A120	6	162.4±15.1	0.47±0.01 [#]
V	VitC+A24	6	137.8±14.6	1.41±0.1 ^{□¶}
VI	VitC+A48	6	193.3±4.4 ^{Ø§}	0.79±0.03 ^{∇§}
VII	VitC+A120	6	140.4±11.8 [○]	0.68±0.1 ^{†§}

Tablodaki değerler $\bar{X} \pm SE$ yi ifade eder.

đ: Kontrol grubu ile grup VI serum glukoz düzeyi arasındaki fark anlamlıdır ($P < .005$).

§: Grup V ile grup VI arasındaki fark anlamlıdır ($P < .01$).

o: Grup VI ile grup VII arasındaki fark anlamlıdır ($P < .01$).

†: Kontrol grubu ile grup II kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .05$).

‡: Kontrol grubu ile grup III ve IV kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .01$).

□: Kontrol grubu ile grup V kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .025$).

†: Kontrol grubu ile grup VII kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P < .05$).

¶: Grup II ile grup V kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P < .005$).

v: Grup III ile VI kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P < .01$).

§: Grup V ile VI ve VII kan C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < 0.005$).

Açlık süresi uzadıkça serum glukoz düzeyi değişmezken, C vitamini düzeyinde açlığın süresine bağlı olarak azalma belirginleşmektedir.

C vitamini yüklemeli açlık gruplarının; özellikle 48 st.'inde serum glukoz düzeyi belirgin olarak artarken, 120 st.süre ile olan açlıkta bu düzey düşmüştür. Kan C vitamini, yüklemenin yapıldığını gösterirken açlık süresi artıkça kan C vi-

tamini düzeyi azalmaktadır.

Kontrol grubu ve deney grubu kobaylarının karaciğer ve kas; C vitamini (mg/g doku) ve glikojen (mg/g doku) değerleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Kontrol ve deney grubu kobaylarının karaciğer ve kasta C vitamini ve glikojen değerleri

Grup No	Deney Grubu	Denek Sayısı (n)	C Vitamini (mg/grdoku)	Glikojen (mg/grdoku)	
			Karaciğer	Karaciğer	Kas
I	Kontrol	6	12.8±1.8	44.30±1.4	17.2±0.7
II	A24	6	10.0±1.5	7.2±0.4	12.7±0.4
III	A48	6	10.3±0.9	3.2±0.7	4.9±0.4
IV	A120	6	13.7±0.2	4.8±0.5	3.4±0.9
V	VitC+A24	6	43.6±2.2	4.8±0.5	5.0±0.7
VI	VitC+A48	6	18.1±1.2	14.2±1.3	2.3±0.2
VII	VitC+A120	6	21.8±3.2	5.4±0.9	5.4±1.4

Tablodaki değerler $\bar{X} \pm SH$ dir.

△: Kontrol grubu ile grup V karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır (P<. 0005).

†: Kontrol grubu ile grup VI karaciğer C vitamini düzeyle-

- †:Kontrol grubu ile grup VI karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.05$)
- :Kontrol grubu ile grup VII karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.025$)
- ¶:Grup II ile grup IV ve V karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır (Sırasıyla $P<.05$, $<.0005$)
- ∇:Grup III ile IV ve VI karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır (Sırasıyla; $P<.05$, $.005$).
- §:Grup IV ile VII karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.05$).
- §:Grup V ile VI ve VII karaciğer C vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır (Sırasıyla; $P<.0005$, $.005$).
- △:Kontrol grubu ile II, III, IV, V, VI, VII karaciğer glikojen düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P<.0005$).
- ¶:Grup II ile III, IV, V karaciğer glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır (Sırasıyla; $P<.005$, $.025$, $.05$).
- ∇:Grup III ile VI karaciğer glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.005$).
- §:Grup V ile VI karaciğer glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.005$).
- :Grup VI ile VII karaciğer glikojen düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P<.01$).
- ‡:Kontrol grubu ile grup II, V kas glikojen düzeyleri .düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.01$).
- :Kontrol grubu ile grup III, IV, VI kas glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P<.025$).

†: Kontrol grubu ile grup VII kas glikojen düzeyleri arasındaki fark belirgindir ($P < .05$).

¶: Grup II ile grup III, IV, V kas glikojen düzeyleri arasındaki fark belirgindir (Sırasıyla; $P < .005$, $.05$, $.005$)

∇: Grup III ile grup VI kas glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .005$).

§: Grup V ile grup VI kas glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .025$).

o: Grup VI ile grup VII kas glikojen düzeyleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .05$).

Karaciğer C vitamini açlık gruplarında düşük bulunmuştur. C vitamini yüklemeli açlık gruplarında, karaciğer C vitamini düzeyleri belirgin halde artarken, özellikle 48st. açlıkta doku düzeyi en düşük konsantrasyonda bulunmaktadır.

Karaciğer glikojeni açlık gruplarında açlığın süresine bağlı olarak azalırken, C vitamini yüklemeli açlık gruplarında özellikle 48st. açlıkta belirgin olarak artmıştır.

Kas glikojeni açlık gruplarında açlığa bağlı olarak belirgin bir şekilde azalırken, C vitamini yüklemeli açlık gruplarında özellikle 48 st. açlık grubunda anlamlı olarak azalmıştır.

Kontrol ile deney grupları vücut ağırlıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo III).

Tablo III: Kontrol ve deney grubu kobaylarının Açlık Öncesi (AÖ) ve Açlık Sonrası (AS) vücut ağırlıkları

Grup No	Deney Grubu	Denek Sayısı	Vücut Ağırlığı (gr)		Kilo Kaybı (%)
			Açlık Öncesi (AÖ)	Açlık Sonrası (AS)	
I	Kontrol	6	487.1±25.1		
II	A24	6	386.7±22.5	345.8±26.1	10.6
III	A48	6	405±15.9	365.8±12.5	9.7
IV	A120	6	399.2±12.5	338.2±19.0	15.3
V	VitC+A24	6	406.7±8.8	369.2±11.6	9.2
VI	VitC+A48	6	402.5±30.7	340±25.9	15.5
VII	VitC+A120	6	466.7±21.1	375.8±17.9	19.5

Tabloda değerler $\bar{X} \pm SH$ şeklinde gösterilmiştir.

Grup II 'nin AÖ ve AS değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($P < .01$).

Grup III'un " " " " " " " "
($P < .0005$).

Grup IV'un " " " " " " " "
($P < .025$).

Grup V'in " " " " " " " "
($P < .005$).

Grup VI'nin " " " " " " " "
($P < .0005$).

Grup VII'nin " " " " " " " "
($P < .0005$).

Açlığın süresine bağlı olarak deney hayvanlarının vücut ağırlıkları belirgin olarak azalmıştır. 48 st. açlıkta en az kilo kaybı görülürken C vitamini yüklemeli açlık gruplarında deney hayvanlarının vücut ağırlıkları açlığın süresine bağlı olarak azalmıştır. C vit+A48 grubunda kilo kaybı A48 grubuna kıyasla daha fazla olmuştur.

ii: Histolojik Bulgular

a: İmmunohistokimyasal Bulgular

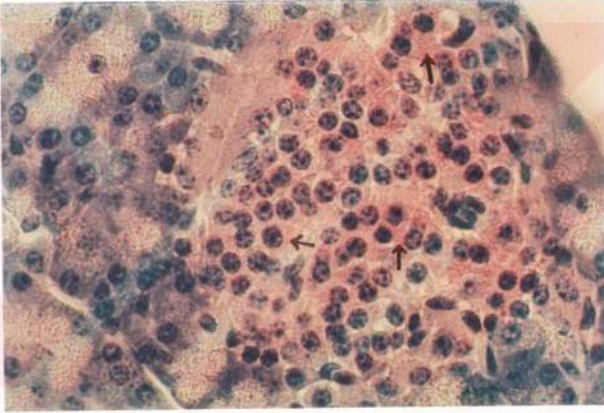
Kontrol grup I(+) pankreasında Langerhans adacıklarında IHK yöntemiyle Beta hücrelerinde boyanmanın son derece hafif olduğu görülüyor. 24 st aç bırakılmış ve IHK olarak incelenmiş Langerhans adalarında beta hücrelerinin 3+ boyandığı görülüyor.

Boyanma oranı %70'dir. C vitamini yüklenip 24 st. aç bırakılan grupta Langerhans adalarında beta hücre granüllerinin %90 oranında, 3+ boyandığı görülüyor. 48 st. süre ile aç bırakılan grupta beta hücre granüllerinin 1—>2+ derecesinde boyandığı, boyanma yüzdesinin %50-70 oranında olduğu izleniyor. C vitamini yüklenip 48 st. süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %80 oranında az yoğun, 1—>2+ olduğu görülüyor. 120 st. süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %20 oranında yoğun boyandığı, geri kalan hücrelerde boyanma şiddetinin az olduğu görülüyor. Boyanma şiddeti 1—>2+. C vitamini yüklenip 120 st. aç bırakılan deneklerde pankreas Langerhans adacığında boyanmanın az yoğun

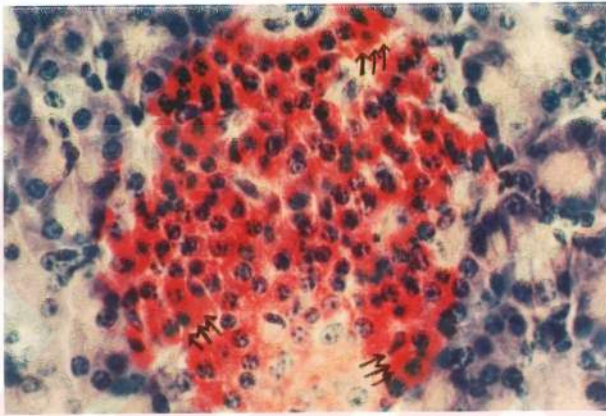
%75 oranında olduğu ve yoğunluk şiddetinin 1—>2+ olduğu görülüyor. Kontrol grubu pankreasta alfa hücrelerinin G(+) son derece az boyandığı görülüyor 24 st. süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacıklarında Alfa hücre granüllerinin 1+ boyandığı boyanan hücre oranının %50-60 olduğu izleniyor. C vitamini yüklenip 24st. süre ile aç bırakılan grupta ada alfa hücrelerinin %10-20 oranında boyandığı ve boyanma derecesinin 1—>2+ olduğu görülüyor. 48 st. süre ile aç bırakılmış grupta alfa hücre boyanma yüzdesinin %30-40 ve boyanma yoğunluğunun +1—>2 olduğu izleniyor. C vitamini yüklenip 48 st. süre ile aç bırakılan grupta boyanma yüzdesinin %80-90, boyanma yoğunluğunun ise 2+ olduğu görülüyor. 120 st. süre ile aç bırakılan grupta adacığın özellikle periferindeki alfa hücrelerinin boyanma yoğunluğunun 2—>3+ olduğu diğerlerinde ise boyanmanın hafif 1+ olduğu görülüyor. Boyanma yüzdesi %30-40. C vitamini yüklenip 120 st. süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacığında alfa hücrelerinin boyanma yüzdesinin %70-90 olduğu ve boyanma yoğunluğunun +3 olduğu görülüyor. Kontrol grup I(+) pankreasında Langerhans adacıklarında IHK yöntemiyle Beta hücrelerinde boyanmanın son derece hafif olduğu görülüyor . 24 st. aç bırakılmış ve IHK olarak incelenmiş Langerhans adalarında Beta hücrelerinin 3+ boyandığı görülüyor. Boyanma oranı %70. C vitamini yüklenip 24 st. aç bırakılan grupta Langerhans adalarında beta hücre granüllerinin %90 oranında, 3+ boyandığı görülüyor. 48 st. süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerini 1—>2+ derecesinde boyandığı, boyanma

yüzdesi %50-70 oranındadır. C vitamini yüklenip 48 st. süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %80 oranında az yoğun, 1—>2+ olduğu görülüyor. 120 st. süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %20 oranında yoğun boyandığı, geri kalan hücrelerde boyanma şiddetinin az olduğu görülüyor. Boyanma şiddeti 1—>2+. C vitamini yüklenip 120st. aç bırakılan deneklerde pankreas Langerhans adacığında boyanmanın az yoğun %75 oranında olduğu ve yoğunluk şiddetinin 1—>2+ olduğu görülüyor. Kontrol grup pankreasta Alfa hücrelerinin G(+) son derece az boyandığı görülüyor. 24 st. süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacıklarında Alfa hücre granüllerinin 1+ boyandığı boyanan hücre oranının %50-60 olduğu izleniyor. C vitamini yüklenip 24 st. süre ile aç bırakılan grupta ada alfa hücrelerinin %10-20 oranında boyandığı ve boyanma derecesinin 1—>2+ olduğu görülüyor. 48 st. süre ile aç bırakılmış grupta alfa hücre boyanma yüzdesinin %30-40 ve boyanma yoğunluğunun +1—>2 olduğu izleniyor. C vitamini yüklenip 48 st. süre ile aç bırakılan grupta boyanma yüzdesinin %80-90, boyanma yoğunluğunun ise 2+ olduğu görülüyor. 120 st. süre ile aç bırakılan grupta adacığın özellikle periferindeki alfa hücrelerinin boyanma yoğunluğunun 2—>3+ olduğu diğerlerinde ise boyanmanın hafif 1+ olduğu görülüyor. Boyanma yüzdesi %30-40. C vitamini yüklenip 120 st. süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacığında alfa hücrelerinin boyanma yüzdesinin %70-90 olduğu ve boyanma yoğunluğunun +3 olduğu görülüyor.

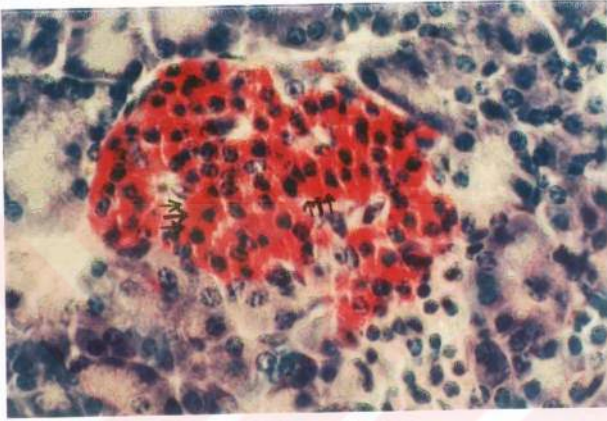
Açlık grupları Pankreas beta hücrelerinde 24st. açlıkta insulin sentez ve depolanımının ,48 st. açlıkta sekresyonun, 120 st. açlıkta sentez ve depolanımın artışı görülmektedir.C vitamini yüklemeli açlık gruplarında aynı sonuçlar çok daha belirgin olarak tekrarlanmaktadır.



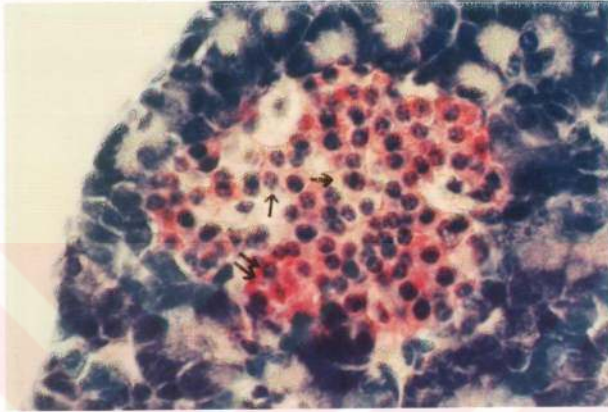
RESİM 1: Kontrol grup I(+) pankreasında Langerhans adacıklarında IHK yöntemiyle Beta hücrelerinde boyanmanın son derece hafif olduğu görülüyor(→).Alkalen Fosfataz Red x 40



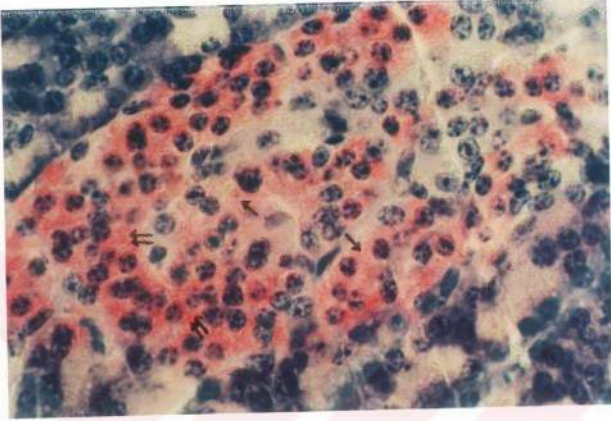
RESİM 2:24 st. aç bırakılmış ve IHK olarak incelenmiş Langerhans adalarında Beta hücrelerinin 3+ boyandığı görülüyor (→). Boyanma oranı %70'dir . Alkalen Fosfataz Red x 40



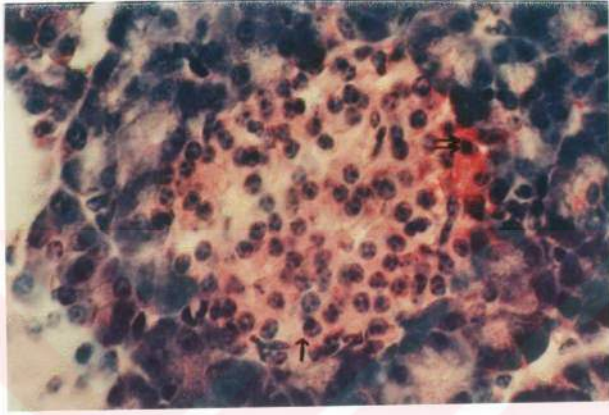
RESİM 3: C vitamini yüklenip 24 st. aç bırakılan grupta Langerhans adalarında beta hücre granüllerinin %90 oranında, 3+ boyandığı görülüyor($\Rightarrow$) . Alkalen Fosfataz Red x 40



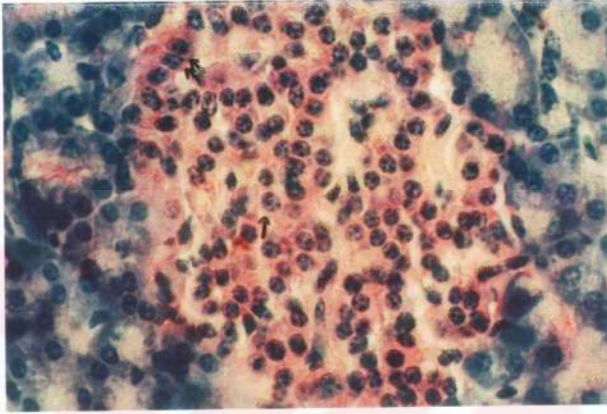
RESİM 4: 48 st.süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerini 1→2+ derecesinde boyandığı, boyanma yüzdesinin %50-70 oranında olduğu izleniyor (→↗). Alkalen Fosfataz Red x 40 .



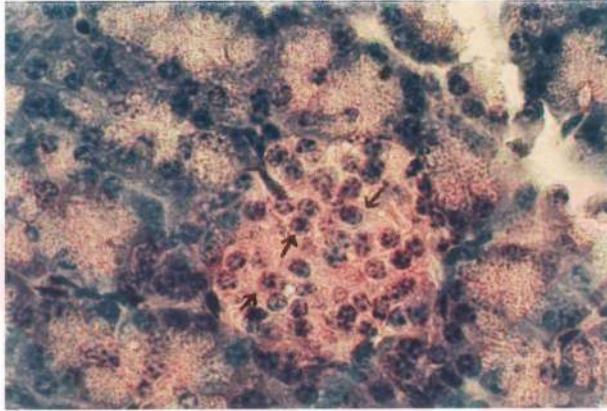
RESİM 5: C vitamini yüklenip 48.st süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %80 oranında az yoğun, 1→2+ olduğu görülüyor(→,→).Alkalen Fosfataz Red x 40



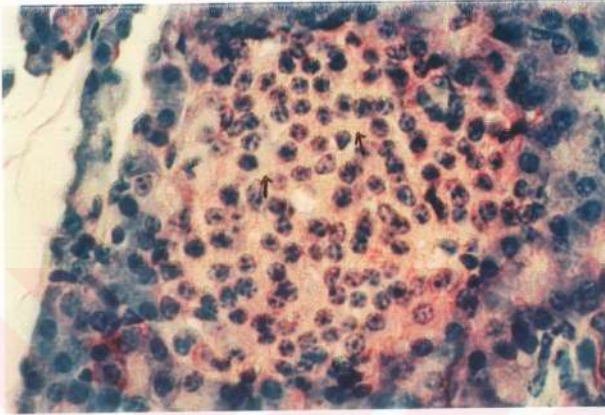
RESİM 6: 120 st.süre ile aç bırakılan grupta Beta hücre granüllerinin %20 oranında yoğun boyandığı, geri kalan hücrelerde boyanma şiddetinin az olduğu görülüyor (→↗). Boyanma şiddeti 1→2+ . Alkalen Fosfataz Red x 40 .



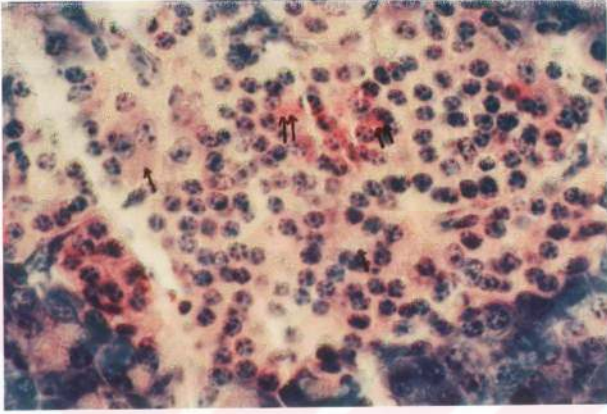
RESİM 7: C vitamini yüklenip 120.st aç bırakılan denek-
lerde pankreas Langerhans adacığında boyanmanın az yoğun %75
oranında olduğu ve yoğunluk şiddetinin 1→2+olduğu görülüyor .
(→⇌) . Alkalen Fosfataz Red x 40 .



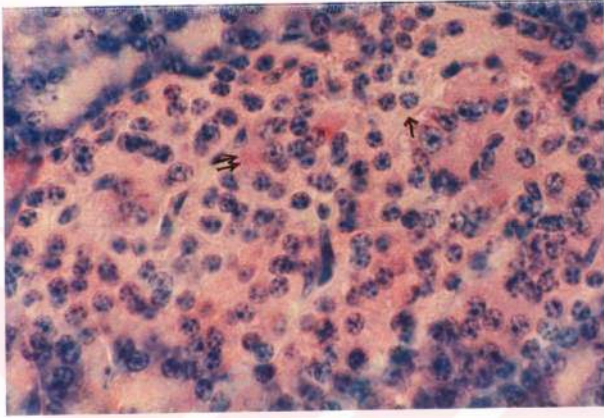
RESİM 8: Kontrol grup pankreasta Alfa hücrelerinin G(+) son derece az boyandığı görülüyor (→). Alkalen Fosfataz Red x40



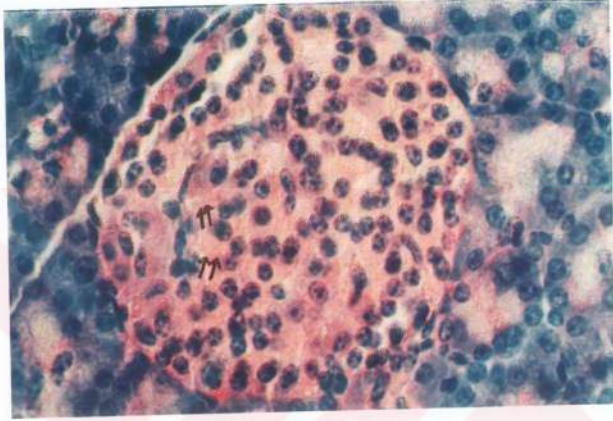
RESİM 9: 24 st.süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacıklarında Alfa hücre granüllerinin 1+ boyandığı boyanan hücre oranının %50-60 olduğu izleniyor (→).
Alkalen Fosfataz Red x 40



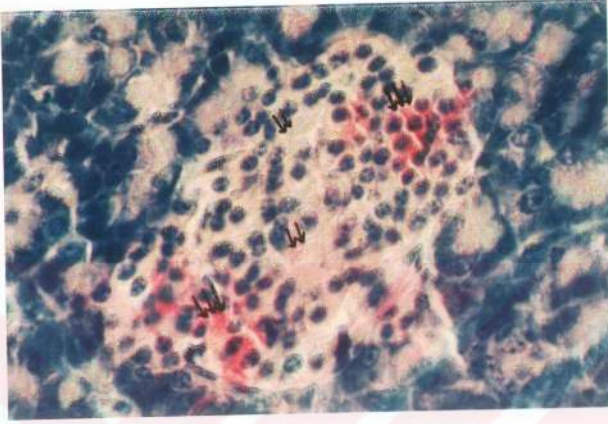
RESİM 10: C vitamini yüklenip 24 st.süre ile aç bırakılan grupta ada Alfa hücrelerinin %10-20 oranında boyandığı ve boyanma derecesinin 1→2+ olduğu görülüyor (→↗).
Alkalen Fosfataz Red x 40



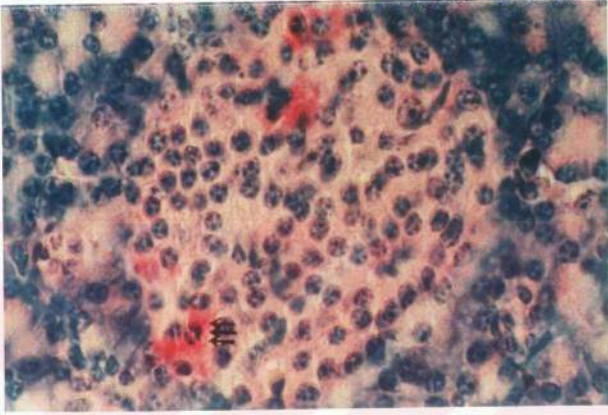
RESİM 11:48 st. süre ile aç bırakılmış grupta Alfa hücre boyanma yüzdesinin %30-40 ve boyanma yoğunluğunun +1→2 olduğu izleniyor (→ ⇨). Alkalen Fosfataz Red x 40



RESİM 12: C vitamini yüklenip 48 st. süre ile aç bırakılan grupta boyanma yüzdesinin %80-90, boyanma yoğunluğunun ise 2+ olduğu görülüyor($\Rightarrow$). Alkalen Fosfataz Red x 40



RESİM 13: 120 st.süre ile aç bırakılan grupta adacığın özellikle periferindeki Alfa hücrelerinin boyanma yoğunluğunun 2→3+ olduğu diğerlerinde ise boyanmanın hafif 1+ olduğu görülüyor (→, ⇨). Boyanma yüzdesi %30-40. Alkalen Fosfataz Red x 40

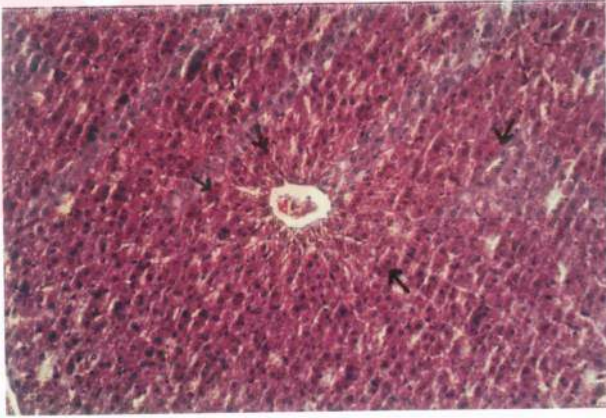


RESİM 14: C vitamini yüklenip 120 st.süre ile aç bırakılan deneklerde Langerhans adacığında Alfa hücrelerinin boyanma yüzdesinin %70-90 olduğu ve boyanma yoğunluğunun +3 olduğu görülüyor($\Rightarrow$). Alkalen Fosfataz Red x 40

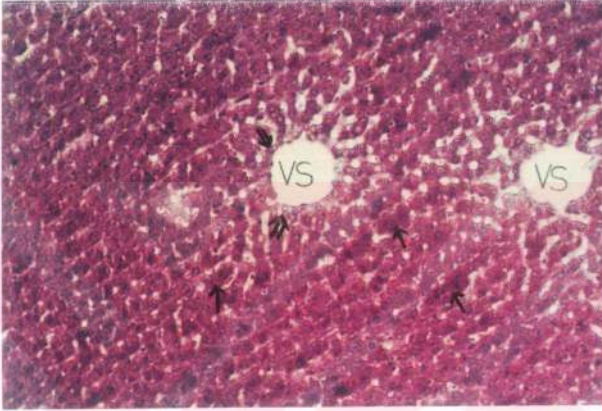
Açlık grupları pankreas Langerhans adacığı alfa hücrelerinde 24 st.açlıkta sekresyon, 48 ve 120 st.açlıkta sentez ve depolanım aktivitesinde artış gözlenirken, yüklemeli açlık gruplarında özellikle 24 st. açlık grubunda sekresyon artmış, 48 ve 120 st.açlık gruplarında sentez ve depolanımın artmış olduğu gözlenmiştir.

b:Karaciğer'in Işık Mikroskopik Bulguları

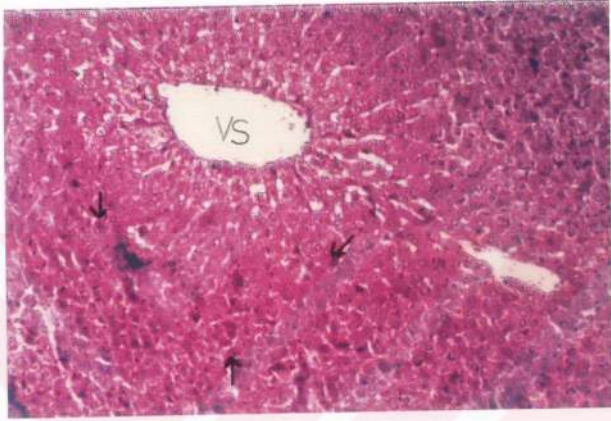
Karaciğer glikojen düzeyleri açlık gruplarında açlık süreleri arttıkça azalmış, C vitamini yüklemeli 48 st.'lik açlık grubunda belirgin olarak artmış, C vitamini yüklemesi yapılan diğer gruplarda ise azalmıştır.



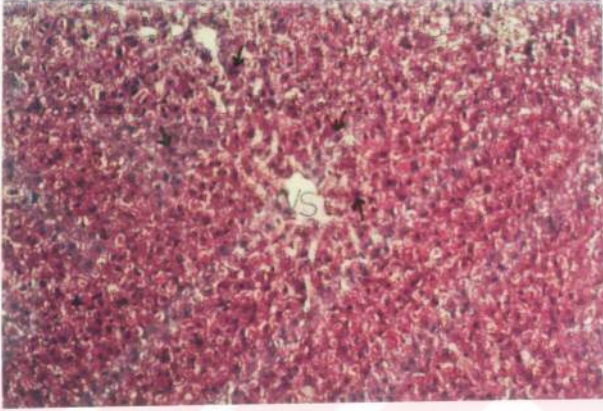
RESİM 1: Kontrol grup karaciğer hücrelerinde yaygın glikojen dağılımı görülüyor (→). Periyodik Asid Schiff x10



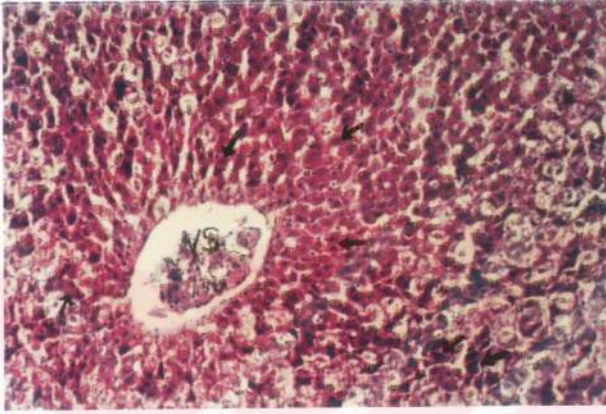
RESİM 2: 24 st. süre ile aç bırakılan deneklerin vena sentralis çevresi (VS) karaciğer hücrelerinde hiç glikojen (↗) izlenemezken diğer hücrelerde glikojen dağılımı (→) belirgin. Periyodik Asid-Schiff x10



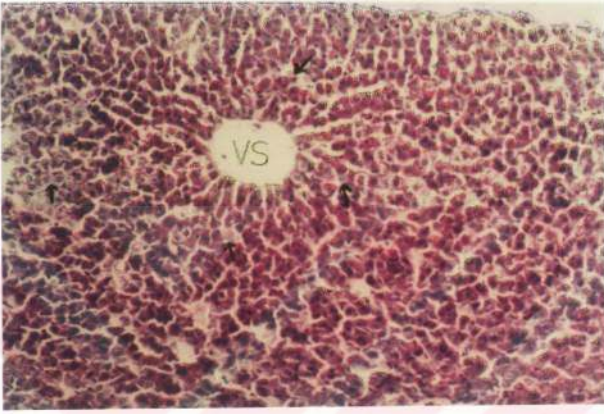
RESİM 3: C vitamini uygulanıp 24 st.süre ile aç bırakılan grup karaciğer hücreleri glikojen dağılımı kontrol ve 24 st.aç bırakılan grupla benzer görünümde (→).VS ;Vena Sentralis. Periyodik Asid-Schiff x10



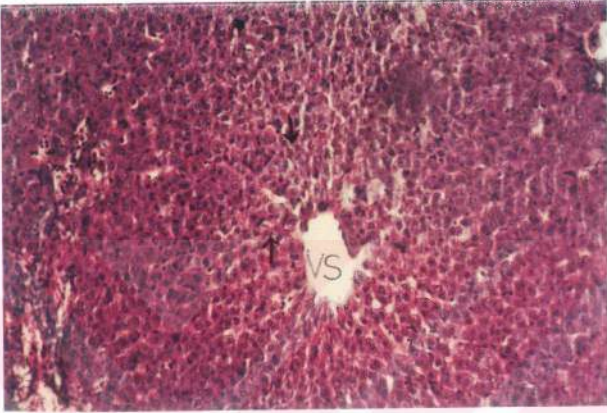
RESİM 4: 48 st.süre ile aç bırakılan deneklerin karaciğer hücrelerinde glikojen kapsamı yaygın olarak(→) görülüyor.VS;Vena Sentralis. Periyodik Asid-Schiff x10



RESİM 5: C vitamini uygulanıp 48 st.süre ile aç bırakılan grupta tüm karaciğer hücrelerinde son derece fazla glikojen birikimi belirgin olarak (→) ayırdediliyor. VS;Vena Sentralis. Periyodik Asid-Schiff x10



RESİM 6: 120 st. süre ile aç bırakılan grup karaciğer hücrelerinde glikojenin diğer gruplara karşın daha az boyandığı (→) görülüyor. VS ;Vena Sentralis.Periyodik Asid-Schiff x10



RESİM 7: C vitamini uygulanıp 120 st.süreyle aç bırakılan grup karaciğer hücrelerinde glikojen kapsamı az boyanmış (→). VS; Vena Sentralis. Periyodik Asid-Schiff x10

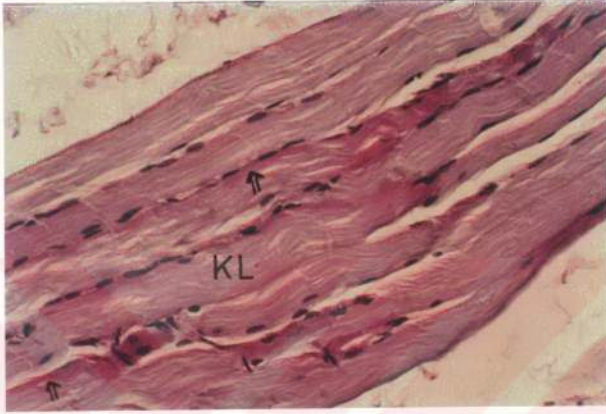
C- Kasın Işıık Mikroskopik Bulguları

Kas glikojen düzeyleri açlık gruplarında ve C vitamini yüklemeli açlık gruplarında açlık süresine bağlı olarak azalmıştır. Kasın histolojik bulgularının,biyokimyasal bulgularına uymaması boyama ile ilgili diferansiyasyona bağlanabilir.

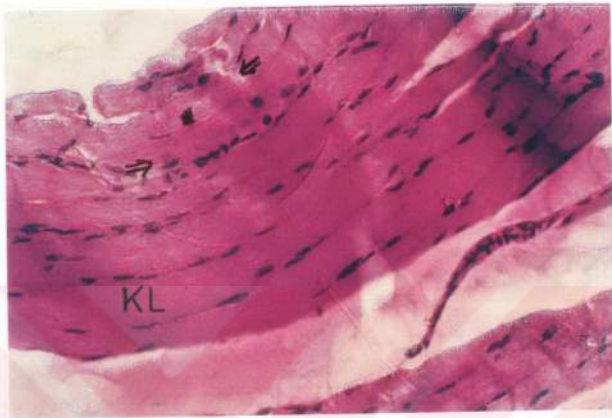


RESİM 1: Kontrol grubu kas lifleri görölüyor (KL). Hücrelerde çekirdek (Ç) sarkolemmmanın hemen altında ve çok sayıda belirgin. Glikojen dağılımı nedeniyle kas lifleri PAS+ boyanmış (→) . Periyodik Asid-Schiff x 20

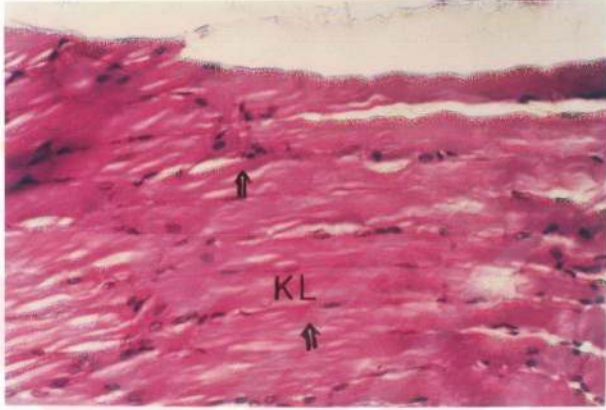
RESİM 2: 24 st.aç bırakılan grupta kas lifleri (KL) görölüyor. Ç;Çekirdek, ⇨;Enine çizgilenmeler.Glikojen dağılımına bağılı PAS+ boyanma dikkati çekiyor(⇨).Periyodik Asid-Schiff x 20



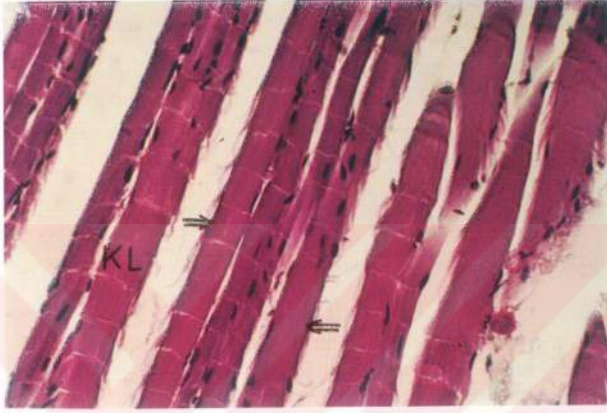
RESİM 3: C vitamini yüklenip 24 st.aç bırakılan grup kas liflerinde (KL) glikojen içeriği azalmış olup, lifin belli bölgelerinde PAS+ boyanma görülüyor(→). Periyodik Asid-Schiff x 20



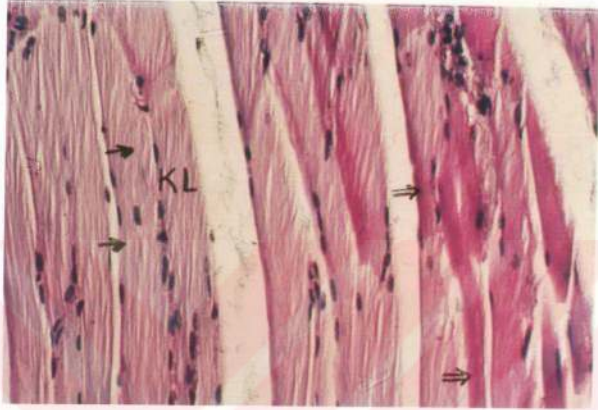
RESİM 4: 48 st.aç bırakılan grup kas lifleri (KL) görü-
lüyor.Kas liflerinde glikojen kapsamı az($\rightarrow$). Periyodik Asit-
Schiff x 20



RESİM 5: C vitamini yüklenip 48 st.süreyle aç bırakılan grup kas liflerinde (KL) glikojen içeriğine bağlı PAS+'lık ilgiyi çekiyor.Periyodik Asid-Schiff x 20



RESİM 6: 120 st.süre ile aç bırakılan grup kas liflerinde (KL) oldukça uniform boyanma ($\Rightarrow$) dikkati çekiyor.Periyodik Asit-Schiff x 20



RESİM 7: C vitamini yüklenip 120st.süre ile aç bırakılan grupta bazı kas liflerinde (KL) glikojen depolanmasına bağlı yoğun PAS+'lık (⇨) izleniyor. Diğer bir grup lifte ise,negatif boyanma belirgin (→). Periyodik Asit-Schiff x 20

E-TARTIŞMA

AA, canlılardaki birçok fonksiyona etki etmektedir. AA'nın glukoz yüklemesi yapılan koyalara AA uygulandıığında, pankreasın Langerhans adacığı beta hücrelerini stimüle ederek kan şekerini düşürdüğü önceki çalışmamızda gösterilmişti³⁸. AA'nın gerek normal deney hayvanlarında gerekse diyabet yapılan deney hayvanlarında kan şekerine düşürmek yada yükseltmek tarzında etkisini belirten çalışmalar vardır^{18,37}. C vitamini yüklemesinin akut ve kronik açlık periyodlarında karbohidrat metabolizmasına etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda; C vit+A24 grubu kan C vitamini düzeyleri A24 grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($P < 0.005$). C vit+A24 grubunun karaciğer C vitamini düzeyi de A24 grubuna kıyasla belirgin olarak yükselmiştir ($P < 0.0005$). Bu bulgular araştırmamızda C vitamini yüklemesinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

Freminet ve ark. 48 st.açlığı,Khalifa ve ark. ise 120st.'lik açlığı takiben koyalara kan şeker düzeylerinin açlıktan etkilenmediğini belirtmişlerdir^{25,42}.

Çalışmamızda da 24 st., 48 st. açlık gruplarında serum glukoz düzeyleri farklılık göstermemektedir. 120 st. açlık grubunun serum glukoz değeri kontrol grubuna göre yüksek gibi görünmesine rağmen, bu yükselme istatistik açıdan anlam taşımamaktadır ($P > 0.05$).

Kan şekeri ile ilgili bulgularımız Khalifa ve Freminet'

in bulguları ile uygunluk göstermektedir^{24,42}. Bu araştırmacılar açlıkta serum glukoz düzeyinin fazla değişmemesinin, kobay hepatik ve ekstra hepatik dokularında fazla glikojen depolanması, ayrıca kobaylarda laktat ve alanin döngüsü hızlarının yüksek tutulması ile, belki de kobaylarda kaprofaji görülmesi ile sağlanabileceğini ileri sürmektedirler^{24,42}.

C vit+A24 grubu deneklerin serum glukoz düzeyi değişmezken, C vit+A24 karaciğer glikojen düzeyi A24 grubuna nazaran belirgin olarak düşmüştür ($P < 0.05$). C vit+A24 grubu kas C vitamini düzeyi de düşük bulunmuştur ($P < 0.005$).

Karaciğer glikojen düzeyini veren biyokimyasal bulgularımız karaciğerin glikojen düzeyini gösteren boyanma farkına ilişkin histolojik bulgular tarafından desteklenmektedir.

Karaciğere ait biyokimyasal ve histolojik bulgularımız beklendiği gibi açlık süresine bağlı olarak glikojen depolarının boşaldığını göstermektedir.

Pankreasın çeşitli deney şartlarında ışık ve elektron mikroskopik düzeyinde araştırıldığı birçok çalışma vardır^{40,43,54,57,79,80}. Pankreas son yıllarda IHK yöntemi ile de araştırılmaktadır³³.

Pankreasın aktivitesini belirlemek açısından bölümümüzde yapılan önceki çalışmaların bazılarında standart deviasyon yüksek saptandığından, bu hormonların kaynak yeri olan pankreas dokusunda immunohistokimyasal çalışma yapılması tercih edilmektedir.

Bu araştırmamızda IHK yöntemle çalışılan pankreaslardan,

C vit+A24 grubu pankreasının beta hücrelerinde insulin sentezinin artmış olmasına rağmen hücre içinde depolandığı, alfa hücrelerinde ise glukagonun salındığını gösteren bulgular kan şekerinin belli düzeyde tutulması ile ilgili pankreasın glukoregülatör fonksiyonunu gösteren histolojik sonuçlarımızı desteklemektedir.

Balta'nın açlıkta pankreasın normal sentez ve sekresyonuna devam ettiğini bildiren çalışması bulgularımızı desteklemektedir³.

Johston ve ark. 15 gün süreyle, AA'dan zengin diyetle (50mg/100g, p.o.) beslenen kobaylarda kan glukoz düzeylerindeki artışın, serum DHA düzeyindeki artışla beraber olduğunu göstermiştir³⁵. AA'nın okside formu olan DHA'nin hiperglisemik etkisini, pankreasın Langerhans adacığı beta hücrelerinde anormali yaparak meydana getirdiğı şeklinde belirtmiştir³⁵.

C vit+A48 grubu serum glukoz düzeyi, C vit+A24 grubunun ki ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artış gösterirken ($P < 0.01$), kan C vitamini düzeyi azalmış bulunmuştur ($P < 0.005$). Kan C vitamini düzeyine paralel olarak karaciğer C vitamini düzeyi de düşük bulunmuştur. ($P < 0.0005$). Alan, C vitamininin NE biyosentezinde elektron donörü olarak rol aldığını belirtmiştir². Yağ dokusunda özellikle NE lipolizisi hormona duyarlı lipazı aktive ederek artırmaktadır^{16,29}. Bu şekilde kanda artan glukoneojenik prokürsörler karaciğere taşınırlar. 48 st. % kilo kaybının C vitamini yüklenmesiyle 9.7'den 15.5'e çıkması da bu bulguyu

desteklemektedir.Çalışmamızda C vit+A48 grubu karaciğer gli-kojen düzeyi C vit+A24 grubu karaciğer glikojen düzeyine göre artmıştır (P< .005). C vit+A48 açlık periyodunda, C vitamini- nin İHK çalışma sonuçlarına bakılarak, pankreasın beta hücre-lerini stimüle edip, insulin sekresyonunda kullanıldığını in-sulinin de karaciğerde glikojenin sentezlenmesini sağladığı düşünülebilir.İnsulin glikojen sentezinde karaciğerde glu-kokinazi ve glikojen sentetaz enzimlerini stimüle eden bir hormondur⁵⁶.İHK bulgularımıza göre pankreas alfa hücrelerinde glukagon sentezi ve depolanması C vit+A48 açlık grubunda artmıştır. Kan şekeri düzeyine bakılırsa bu periyodda sen-tezlenen glikojenin bir kısmı da harcanmıştır. Karaciğerde g-likojen düzeyinin arttığı,ışık mikroskobu bulgularıyla des-teklenmiştir.

Terada ve ark. , Degkwitz ve ark. kobaylarda açlıkta keton cisimlerinin arttığını, C vitamini enjeksiyonu ile a-zaldığını belirtmişlerdir^{19,73}. Freminet ve ark. 48 st. süre i-le aç bırakılan kobaylarda kori ve alanin glukoz sirkülasyo-nunun ratlardan daha aktif olduğunu rapor etmişlerdir²⁴.

C vit+A120 grubu serum glukoz düzeyi C vit+A48 grubuna göre belirgin olarak düşmüştür (P <0.01). C vit+A120 grubunda karaciger glikojeni C vit+A48 grubuna göre düşmüştür(P<0.01). Biyokimyasal bulgularımızı histolojik bulgularımız destekle-mektedir.

C vitamininin yarılanma ömrü kobaylarda 4 gündür^{37,78}.Bu duruma uygun olarak kanda bu periyodda C vitamini belirgin o-

arak azalmaktadır.

C vit+A120 grubu kas glikojen düzeyi , C vit+A48 grubuna göre yükselmiştir ($P<0.05$). Bulgumuz açlığın süresine bağlı olarak kobayın başlangıca nazaran immobilize olmasına bağlanabilir.

C vit+A120 açlıkta kan şekeri düzeyine uygun olarak pankreas beta ve alfa hücrelerinde sentez ve depolanım devam edip, özellikle alfa hücresinde glukagon sentezi ve depolanımı daha belirgin olarak artmıştır. Pankreas, açlıkta da normal fizyolojik şartlar altında olduğu gibi glukoregülator fonksiyonunu gösterip sentez ve sekresyonuna devam etmektedir.

Alan, AA'nın NE biyosentezinde kullanıldığını belirtmiştir². Yüzde olarak ifade edilen kilo kaybı, açlık periyodlarına kıyasla C vitamini yüklemesi yapılan bütün açlık periyodlarında daha fazladır. Bulgumuz Alan'nın bulgularına uygunluk göstermektedir.

F-SONUÇ

Bulgularımıza dayanarak aşağıdaki sonuçlara varılabilir:

- 1- 5 güne kadar olan açlık periyodunda önceden alınıp bedende bulunan kan ve karaciğer C vitamini glukoregülatör etki göstermeyebilir.
- 2- Yüklenen C vitamini, uygulandığı duruma uygun olarak göstereceği fonksiyonunu yürütebilmek için vücut kompartmanlarına dağılabilir.
- 3- Açlığın belli bir süresine kadar basal metabolizma hızının devam ettirilebilmesi amacıyla; açlığın süresine bağlı olarak, yüklenen aşırı doz C vitamini glukoregülatör etkisini NE sentezini artırarak yapabilir. Pankreas Langerhans adacığı beta hücrelerini stimüle ederek, insulin salınımını sağlayabilir. Böylece karaciğerde glikoneojenezisi ve glikojenezisi uyarabilir.
- 4- Açlıkta pankreas langerhans adacığı hücrelerini sentez ve sekresyona yönlterek koruyucu etki gösterebilir.
- 5- Aşırı doz C vitamini yüklemesi, açlığın süresine bağlı olarak C vitamininin NE üzerindeki etkisi ile lipolizis hızını, veya proteolizis hızını artırabilir
- 6- 24 st açlıkta aşırı doz C vitamini yüklemesi lipolizisi geciktirebilir.
- 7- Açlık gruplarında açlığın süresine bağlı olarak insulin sentezi ve depolanımı (24st) , sekresyonu artıp (48st), sentez ve sekresyon beklenen duruma gelirken (120st), aynı etki C vitamini yüklemeli açlık gruplarında, C vita-

mini etkisiyle ,açlığın süresine bağlı olarak,beta hücrelerinin sentez depolanım ve sekresyonunu çok daha belirgin bir biçimde artırabilir.

- 8- Açlık gruplarında glukagon sentez, depolanım ve sekresyonu açlığın süresine bağlı olarak artarken, C vitamini yüklemeli açlık gruplarında C vitamini açlığın süresine bağlı olarak sekresyon (24 st.), sentez (özellikle 48 st.,120st.) ve depolanımı çok daha belirgin bir şekilde artırabilir



G-ÖZET

Bazı canlılar C vitamini ihtiyaçlarını eksojen kaynaklardan sağlarlar. İnsan, kobay gibi canlı türleri de bu gruptandır. C vitamini sentezleyemezler. C vitamini ile karbohidrat metabolizması arasında ilişki vardır. Açlıkta aşırı doz C vitamininin karbohidrat metabolizmasına etkisi konusunda bilgi yoktur.

Çalışmamızda aşırı doz C vitamininin (Tek doz, 500mg/kg, ip) akut (24 st., 48 st.) ve kronik (120 st.) açlık periyodlarında karbohidrat metabolizmasına etkisi araştırılmıştır.

Bu araştırmada kan ve karaciğer C vitamini düzeyleri, serum glukozu, karaciğer ve kas glikojen düzeyleri, biyokimyasal ve ışık mikroskopu ile histolojik olarak, pankreas insülin ve glukagon düzeyleri immunohistokimyasal yöntemlerle saptandı.

Sonuçta; kobayda açlığın süresine bağlı olarak serum glukoz düzeyi ile karaciğer C vitamini düzeyi değişmedi. Kan C vitamini düzeyi, karaciğer ve kas glikojen düzeyleri azaldı. Biyokimyasal sonuçlar histolojik sonuçlarla desteklendi.

C vitamini yüklemesi ile açlığın süresine bağlı olarak; 24 st'te beklenenin dışında bir değişme olmazken, 48 st'lik açlıkta kan ve karaciğer C vitamini düzeyi azaldı. Serum glukoz ve karaciğer glikojen düzeyi yükseldi. Kas glikojen düzeyi azaldı. Pankreastan insülin sekresyonu arttı. 120st.'lik açlıkta serum glukoz ve karaciğer glikojen düzeyleri azalırken,

kas glikojeni arttı.Pankreasta insulin ve glukagon sentez ve depolanmasının arttığı belirlendi.



H-SUMMARY

Some living organisms obtain their vitamin C requirements from the exogenous sources. Living organisms such as humans and guinea pig also obtain their vitamin C requirements from these sources. They cannot synthesize vitamin C. There is a relationship between the metabolism of vitamin C and that of carbohydrate. There is no information regarding the effect of overdose vitamin C on carbohydrate metabolism during fasting.

In our study, the effect of excessive vitamin C on carbohydrate metabolism has been investigated during the acute and chronic fasting period. In this study, the vitamin C levels of blood and liver, serum glucose, liver and muscle glycogen levels have been determined biochemically, liver and muscle glycogen levels have also been determined histologically, using light microscope. The levels of insulin and glucagon of Pancreas have been determined by means of immunohistochemically.

In conclusion, in guinea pig the level of serum glucose and the level of vitamin C in liver did not change, depending on the duration of fasting. The level of vitamin C in blood and the levels of glycogen in liver and muscle have decreased. Biochemical results have been supported by histological results.

While there hasn't been any change within 24 hour time except for expectation depending on the duration of fasting

along with the loading of vitamin C , the levels of vitamin C in liver and blood have decreased over the period of 48 hours. The levels of serum glucose and the glycogen of liver increased. The level of glycogen of muscle decreased. The insulin secretion from Pancreas has increased. While the level of serum glucose and the level of liver glycogen decreased over the period of 120 hours, muscle glycogen increased. It has been determined that these has been increase in the synthesize and storage of insulin and glucagon of Pancreas.



I-EKLER**Kısaltmalar:**

Gastrointestinal	GI
Kolesistokinin	CCK
Amino asit	aa
Askorbik asit	AA , VitC
Dehidroaskorbik asit	DHA
Nikotinamidadenin dinükleotid fosfat	NADH
Yağ asidi	YA
Serbest yağ asidi	SYA
Epinefrin	E
Norepinefrin	NE
Trikarboksilik asit	TCA
Merkezi Sinir Sistemi	MSS
İnsulin aracılığı ile glukoz alınımı	IAGA
İnsulinin aracılığı olmadan glukoz alınımı	AIAGA
Adrenokortikotrop hormon	ACTH
Immunohistokimyasal	IHK
24st. açlık	A24
48st. açlık	A48
120st. açlık	A120
Vitamin C yüklemeli 24st. açlık	VitC+A24
Vitamin C yüklemeli 48st. açlık	VitC+A48
Vitamin C yüklemeli 120st. açlık	VitC+A120

J-KAYNAKLAR

- 1- Ackermann, U.: Integrative physiology in " Essentials of Human Physiology" (Hoenigke, V. , ed.) Mosby Year Book, St. Louis , 283 (1992)
- 2- Alan, R.: Vitamin C in " Pharmacology of Micronutrients" (Flodin, N.W. ed.) Liss Inc, NY, 201-244 (1993)
- 3- Balta, D.: Sıçan pankreasında dış salgı oluşturan son kısım hücrelerinde açlık ve tokluğa karşı ortaya çıkan yapı değişiklikleri, Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 14 , 2, 272-288, (1981)
- 4- Baron, A.D., Brechtel, G., Wallace, P. , Edelman, S. V. : Fasting decreases rates of noninsulin-mediated glucose uptake in man. J. Clin. Endoc. Met. 67(3), 532-540 (1988)
- 5- Bauer, J.D.: Clinical Laboratory Methods, 9th edit. Mosby Com. London, 474-475 (1982)
- 6- Baumann, G., Puavila, G., Freinkel, W., Doment, L.A., Metzger, B.E., Levene, H.B.: Hepatic insulin and glucagon receptors in pregnancy: their role in the enhanced catabolism during fasting. Endoc. 108(5), 1979-86 (1981)
- 7- Berger, J., Shepard, D., Morrow, F., Taylor, A.: Relationship between dietary intake and tissue levels of reduced and total vitamin C in the nonscorbutic guinea pig. J. Nutr., 119, 734-40, (1989)
- 8- Bergstrom, R.W., Wahl, P. W., Leonetti, D.L., Fujimoto, W.Y.: Association of fasting glucose levels with a delayed of insulin after oral glucose in subjects with glucose

- intolerance. J. Clin. Endoc. Met., 71(6) 1447-53 (1990)
- 9- Bianchi, J., Wilson, F.A., Rose, R.C.: Dehydroascorbic acid and ascorbic acid transport systems in the guinea pig ileum. Am. J. Physiol. 250 (Gastrointest. Liver Physiol. 13), G461-G468 (1986)
- 10- Boudjema, K., Lindell, S.L., Southard, J.H., Belzer, F.O.: The effects of fasting on the quality of liver preservation by 35 simple cold storage. Transplantation 50(6), 943-48 (1990)
- 11- Bray, G.A.: Nutritional Factors in Disease in "Sodeman's Pathologic Physiology: mechanisms of disease" (Sodeman, W.A., Sodeman, T.M., ed.) Sixth ed., W.B. Saunders Company, Toronto, 983 (1981)
- 12- Cahill, G.F., Owen, O.E.: Some observations on carbohydrate metabolism in man in "Carbohydrate metabolism and its disorders" (Dichens F, Randle, P.J., Whlan, W.J. eds), Acad Press, New York, 497 (1988)
- 13- Campion, D.R., McCusker, R.H., Buonomo, F.C., Jones, W. K.: Effect of fasting neonatal piglets on blood hormone and metabolite profiles and on skeletal muscle metabolism J. Anim. Sci. 63, 1418-1427 (1986)
- 14- Carola, R., Harley, J.P., Noback, C.R.: Metabolism, nutrition and the regulation of body heat in "Human Anatomy and Physiology" (Carola, R., Harley, J.P., Noback, C.R., ed.) Int. ed., McGraw Hill, Inc., USA, 740 (1990)
- 15- Chakrabarty, S., Nandi, A., Mukhopadhyay, C.K., Chatterjee,

- I.B.: Protective role of ascorbic acid against lipid peroxidation and myocardial injury, Mol. Cel. Biochem., 111, 41-47 (1992)
- 16- Champe, P.C., Harvey, R.A.: Metabolism in starvation, diabetes mellitus, injury in "Lippicott's Illustrated Reviews Biochemistry" (Champe, P.C., Harvey, R.A. eds.) second ed., J.B. Lippincott Company Philadelphia, 291-294 (1994)
- 17- Chen, L., Komiya, I., Inman, L., O'neil, J., Applel, M., Alam, T., Unger, R.H.: Effect of hypoglycemia and prolonged fasting on insulin and glucagon gene expression. J. Clin. Invest. 84, 711-714 (1989)
- 18- Cheng, S.T., Hsieh-Chen, S.C., Tsai, C.L.: L-Ascorbic acid produces hypoglycemia and hyperinsulinemia in anaesthetized rats. J. Pharm. Pharmacol., 41, 345-346 (1988)
- 19- Degwitz, E., Bodeker, R.: Characterization of guinea pig adapted to differently high vitamin C supplies. 1. Blood levels of cholesterol, glucose, triacylglycerides and hemoglobin, Z. Ernährungswiss, 29, 21-26 (1990)
- 20- De Leis, R.A.: Proliferation markers for neoplasms of the nervous system, Advances in immunohistochemistry, Raven Press, 301-312 (1988)
- 21- Disbrey, B.D., Rack, C.h.: Carbohydrates in "Histological Laboratory Methods" Great Britain E. & S. Livingstone Edinburg and London, 140 (1970)
- 22- Finegold, D.N., Charles, A.S., Baker, L.: Glycemic response

- to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism, J. Ped. (2), 257-259, (1980)
- 23- Florant, G.L., Richardson, R.D., Mahan, S., Singer, L., Woods, S.C.: Seasonal changes in CSF insulin levels in marmots: insulin may not be a satiety signal for fasting in winter. Am. J. Physiol., 260 (4Pt2), R712-R716 (1991)
- 24- Freminet, A., Leclerc, L.: Effect of fasting on glucose, lactate and alanine in rats and guinea pigs, Comp. Biochem. Physiol. 65B, 363-367 (1980)
- 25- Freminet, A., Dallevet, G., Guilet-Deniau, I., Minaire, Y.: Comparison of glikogen store in two strains of rat and guinea pig under fed and fasted conditions, Comp. Biochem. Physiol., 79A (1), 53-59 (1984)
- 26- Garg, K. , Khanna, S. K., Das, M., Signh, G.B. : Effect of extraneous supplementation of ascorbic acid on the bio disposition of benzantrone in guinea pigs, Fd. Chem. Toxic, 30, 11, 967-971 (1992)
- 27- Genuth, S.M. : Endocrine System in " Principles of Physiology " (Berne , R.M. , Levy , M. N. , ed.) International Student London, 500 (1990)
- 28- Gilbert, M., Sparks, J.W. , Girard, J. , Battaglia, F.C.: Effects of fasting on glucose turnover rate and metabolite levels in concious pregnant guinea pigs, Biol. Neonate , 48, 90-99 (1985)
- 29- Guyton, A.C.: Metabolisma ve temperatur regülasyonu" Tıbbi

- Fizyoloji" (Guyton,A.C. ed.) 7.ed., Istanbul, Nobel, 1161-1250 , (1986)
- 30- Hauguel, S., Leturque, A., Gilbert, M., Kande, J., Girard, J.: Glucose utilization by the placenta and fetal tissues in fed and fasted pregnant rabbits. *Ped. Res.*, 23 (5), 480-483 (1988)
- 31- Hoffman, W.E., Braucher, E., Pelligrino, D.A., Thomas, C., Albrecht, R.F., Milletich, D.J.: Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted glucose-loaded rats. *Anesthesiology*, 72, 1045-1050 (1990)
- 32- Ipp, E., Sinai, Y., Forster, B., Cortez, C. , Baroz, B., Nesher, R., Cerasi, E. : A reduction challenge in the differential diagnosis of fasting hypoglycemia : A two center study. *J. Clin. Endoc. Met.*, 70 , 3, 711-717 (1990)
- 33- Ito, S., Isemura, S., Saitah, E., Sanada, K., Suzuki, T., Shibata, A.: Immunohistochemical demonstration of salivary proline rich peptid P-C Like immunoreactivity in human pancreatic beta cells. *Acta. Endoc.*, 103, 544-551 (1983)
- 34- Jennett, S.: The supply of nutrients in "Human Physiology" (Jennett, S., ed.) First published, Churchill Livingstone, London , 271 (1989)
- 35- Johnston, C.S. , Huang, S. : Effect of ascorbic acid nutriture on blood histamine and neutrophil chemotaxis in guinea pigs, *J. Nutr.*, 121, 126-130 (1991)
- 36- Juan, R.: Liver, Ackerman's surgical pathology. The C.V.

Mosby Co.,1, 706-714 (1989)

- 37- Kapeghian, J.C., Verlangieri, A.J.:The effects of glucose on ascorbic acid uptake in heart endothelial cells: possible pathogenesis of diabetic angiogenesis, Life Sci. 34, 577-584,(1983)
- 38- Kaplan, B., Gonul, B., Çelen, S., Kükner, A.: Effects of glucose loading on the blood ascorbic acid and insulin levels of vitamin C supplemented guinea pig, FABAD J. Pharm. Sci., 59, 17, 23-31 (1992)
- 39- Kaslow, H.R. , Eichner, R. D. : Fasting and diabetes alter adipose tissue glycogen synthase, Am. J. Physiol., 247 , 10 (Endocrinol. Metab 10) E581-E584 (1984)
- 40- Kern, H., Logothetopoulos,J.: Steroid diabetes in the guinea pig. Diabetes, 19, 145-154 (1970)
- 41- Khanduja, K.L., Kapur, S., Koul, A.,Majid, S.,Koul, I.B., Sharma, R.R.: Inhibition of aryhydrocarbon hydroxylase and cytochrome P-450 by 20-methycholantrene and phenobarbital in guinea pig on excessive doses of ascorbic acid., Bio. Int. 21, 4, 715-724 (1990)
- 42- Khalifa, M.H.: Concentration of carbohydrates and lipids of guinea pigs after five days starvation ,Comp. Biochem. Physiol., 85A,2 , 225-227 (1986)
- 43- Kulkarni, H. J., Gaitonde, B. B., Bandisode, M.S. : Oral contraceptives: effects on carbohydrate metabolism, insulin like activity and histology of the pancreas. Horm.Metab.Res. 12, 497-504 (1980)

- 44- Laney, P.H., Levy, A., Kipp, E.D.: Plasma cortisol and adrenal ascorbic acid levels after ACTH treatment with a high intake of ascorbic acid in the guinea pig. *Ann. Nutr. Metab.*, 34, 85-92 (1990)
- 45- Langley, S.C. , Kelly, F.J. : Differing response of the glutathione system to fasting in neonatal and adult guinea pigs. *Biochem. Pharmacol.*, 44, 8 , 1489-1494 (1992)
- 46- Lee, A.H., Spano, J.S., Swaim, S.F., McGuire, J.A., Hughes, K.S.: Evaluation of plasma and buffy coat ascorbic acid concentrations in dogs before and after a 24-hour fast. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 9, 2000-2003 (1986)
- 47- Loefer-Achagiotis, C. , Nagen, J.L. : Feeding rate and responses to food deprivation as a function of fasting-induced hypoglycemia. *Behav. Neurosci.*, 99, 6, 1176-1180 (1985)
- 48- Losert, V. W., Vetter, H., Wendt, H.: Einfluss von vitamin C auf die glucose-toleranz, die insulin-wirkung und den insulin-abstrom aus dem blut, *Arzneim-Forsch / Drug Res.*, 30 , 1, 21-29 (1980)
- 49- Lou, S., Russell, J. C., Taylor, A. W.: Determination of glycogen in small tissue samples, *J. Appl. Physiol.* 28 2 , 234-236 (1970)
- 50- Madison, L.L.: Role of insulin in the hepatic handling of glucose, *Arch. Intern. Med.*, 123, 284-292 (1969)
- 51- Madison, L. L., Mebane, D. , Lecocq, F., Combes, B. : Physiological significance of the secretion of endogenous

- insulin into the portal circulation , Diabetes, 12, 8-15 (1973)
- 52- Mayes, P.A.:Nutrition in "Harper's Biochemistry" (Murray ,R.K., Granner, D.K. , Mayes, P.A., Rodwell, V.W., ed.) Twenty-Second ed., Appleton and Lange, Connecticut, 571, (1991)
- 53- McGarry, J.D., Kuwajima, M., Newgard, C.B., Foster, D.W., :From dietary glucose to liver glycogen: The full circle round , Ann. Rev.Nutr., 7, 51-73 (1987)
- 54- Merlini, D., Crarmia, F.: Effect of dehydroascorbic acid on the islets of langerhans of the rat pancreas. J. Cell. Biol., 26, 245-261 (1965)
- 55- Moffett, D., Moffett, S. , Schauf, C.:Growth metabolism, reproduction and immune defense in " Human Physiology" (Callanan, R.J., ed.) Second ed., Mosby, Missouri, 667, (1993)
- 56- Muddeshwar, M.G., Nath, N., Charı, S.N.: Sex variation in ascorbic acid catabolism. Ind.J.Physiol.Pharmacol., 36,4, 263-266 (1992)
- 57- Munger, B.L., Lang, C.M.: Spontaneous Diabetes mellitus in guinea pigs,. Lab. Invest., 29,6, 686-702 (1973)
- 58- Nandi, B.K., Majumber, A.K., Subramanian, N., Chatterjee, I.B.:Effect of large doses of vitamin C in guinea pigs and rats, J. Nutr., 103, 1688-1695 (1973)
- 59- Nair, K.S., Woolf, P.D., Welle, S.L., Matthews, D. E.: Leucine, glucose and energy metabolism after 3 days of

- fasting in healthy human subject. Am. J. Clin. Nutr., 46, 557-562 (1987)
- 60- Nomani, M.Z.A., Hallak, M.H., Nomani, S., Siddiqui, I.P.: Changes in blood urea and glucose and their association with energy-containing nutrients in men on hypocaloric diets during ramadan fasting. Am. J. Clin. Nutr., 49, 1141-1149 (1989)
- 61- Oyamada, I., Palka, J., Schalk, E.M., Takeda, K., Peterkofsky, B.: Scorbatic and fasted guinea pig sera contain an insulin-like growth factor I-reversible inhibitor of proteoglycan and collagen synthesis in chick embryo chondrocytes and adult human skin fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys., 276, 1, 85-93 (1990)
- 62- Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J., Cahill, G.F.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. J. Clin. Invest., 48, 574-583 (1969)
- 63- Owen, O.E., Morgan, A.P., Kemp, H.G., Sullivan, J.M., Herrera, M.G., Cahill, G.F.: Brain metabolism during fasting. J. Clin. Invest., 46, 1589 (1967)
- 64- Orskov, C., Jeppesen, J., Madsbad, S., Holst, J.J.: Proglucagon products in plasma of non-insulin dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. J. Clin. Invest., 87, 415-423 (1991)
- 65- Paschoalini, M.A., Migliorini, R.H.: Participation of the CNS in the control of FFA mobilization during fasting in

- rabbits. *Physiol. Behav.*, 47, 461-465 (1990)
- 66- Peterkofsky, B., Palka, J., Wilson, S., Kakeda, K., Shah, U.: Elevated activity of low molecular weight insulin-like growth factor- binding proteins in sera of vitamin C - deficient and fasted guinea pigs. *Endoc.*, 128 ,4, 1769-1779 (1991)
- 67- Poyraz, M.: Uzun süreli açlıkta, sıçan ince bağırsak mukozasındaki yapısal değişiklikler, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Morfoloji Ana-bilim Dalı, Ankara (1991)
- 68- Powsness, E.R.: Basic on radioactivity and its measurement in "Fundamentals of Clinical Chemistry" (Tietz, N.W. ed.) Third ed., West Washington Square, Philadelphia , 124-142 (1987)
- 69- Ridzman, B.H., Mat Jais, A.M., Waton, N.G.: The depletion effects of chlorpromazine, reserpine and ascorbic acid on tissue histamine of guinea pigs. *Gen. Pharma.*, 19 ,4, 631-636 (1988)
- 70- Roe, J.H.: Ascorbic acid in "The vitamins " (Gyorgy, P., Pearson, W.N. ed.) Second ed., vol. VII , Acad. Press, New York and London, 27-47, (1967)
- 71- Schlosser, M. J., Kapeghian, J.C. , Verlangieri , A.J.: Selected physical and biochemical parameters in the Streptozotocin-treated guinea pig : Insights into the diabetic guinea pig model. *Life Sci.*, 41, 1345-1353 (1987)
- 72- Stankova, L., Riddle, M., Larned, J., Burry, K., Menoshe,

- D.,Hart, J., Bigley, R. : Plasma ascorbate concentrations and blood cell dehydroascorbate transport in patients with diabetes, *Metabolism*,33,4, 347-353 (1984)
- 73- Terada, M., Wakusawa,S., Watanabe, Y., Kato, M.,Hayashi , M.,Hayashi, E.: Effect of L-ascorbate 2 sulfate on fatty liver and hiperlipidemia induced by various treatments in rats and guinea pigs, *J.Nutr. Sci. Vitaminol*, 26, 521-534 (1980)
- 74- Thorens, B . , Flier , J. S., Ladish, H.F., Kahn, B.B.: Differential regulation of two glucose transpoters in rat liver by fasting and refeeding and by diabetes and insulin treatment. *Diabetes*,47, 461-465 (1990)
- 75- Tietz, N.W.:general Clinical Tests in " Clinical Guide to Laboratory Tests" (Tietz, N. W., ed.) Second ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia , 584 (1990)
- 76- Turner, D.S., Young, D. A. B. : The effect of fasting and selective refeeding on insulin release in the rat. *Acta Endoc.*, 72, 46-53 (1973)
- 77- Uçak B.:Askorbik asid ve glukoz uygulamasının kobay kan şeker ve insulin düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, (1990)
- 78- Uçak, B: C vitamini ,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bülteni,2, 2, 55-61 (1990)
- 79- Valdeolmilas, M., Nadal,A., Soria, B., Garcio-Sancho,J.: Fluorescence digital image analysis of glucose-induced

[Ca²⁺]: oscillations in mouse pancreatic islets of langerhans. Diabetes, 42, 1210-1214, (1993)

- 80- Yager, J.Y., Heitjan, D.F., Tawfighi, J., Vannucci, R.C. :
Effect of insulin-induced and fasting hypoglycemia on
perinatal hypoxic-ischemic brain damage. Ped. Res., 31,
2, 138-142 , (1992)



K-ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Birsen (Uçak) Kaplan

Doğum Yeri: Ankara, Türkiye

Doğum Tarihi: 1.04.1966

Medeni Durumu: Evli, bir çocuk sahibi

1977-1980: Bahçelievler Deneme Lisesi, Ankara

1980-1983: Behice Yazgan Kız Lisesi, Kayseri

1983-1987: Gazi Üniv., Fen-Edb. Fak., Biyoloji ABD, Ankara,
Fakülte birinciliği

1988-1990: Gazi Üniv. , Tıp Fak. , Fizyoloji ABD, Ankara,
Araştırma görevliliği, " Askorbik asit ve
glukoz uygulamasının kobaylarda kan şeker
ve insulin düzeylerine etkileri" konulu
Yüksek Lisans tezi ile " Bilimde Uzmanlık"

**1990- : Gazi Üniv., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji
ABD doktora programına başlama**

Üye Olduğu Dernekler

1988- : Türk Fizyolojik Bilimler Derneği

1991-1993: American Diabetes Association

1994- : The New York Academy of Science

Aldığı Ödüller

**1994 "The effect of EGF on the corneal wound healing of
Alloxan diabetic mice"Gönül, B., Koz,M., Ersöz,G.,
Kaplan,B., Exp.Eye Res., 54,519-24,1992 " TÜBİTAK**

Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik" Ödülü

1994

"The effect of EGF on the corneal wound healing of Alloxan diabetic mice"Gönül, B., Koz,M., Ersöz,G., Kaplan,B., Exp.Eye Res., 54,519-24,1992 " Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi " Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik" Ödülü 1994

1994

"The effects of taurine on perfused hearth muscle malondialdehyde levels " Kaplan, B.,Arıcioğlu, A., D. Erbaş,Türközkan,N.,Erbaş, S.,Gen. Pharma., 24 6), 1411-14, 1994 ile " TÜBİTAK Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik" Ödülü

1994

"The effects of taurine on perfused hearth muscle malondialdehyde levels " Kaplan, B.,Arıcioğlu, A., D.Erbaş,Türközkan,N.,Erbaş, S.,Gen. Pharma., 24 (6), 1411-14, 1994 ile "Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik" ödülü

ÖZET

Bazı canlılar C vitamini ihtiyaçlarını eksojen kaynaklardan sağlarlar. İnsan, kobay gibi canlı türleri de bu gruptandır. C vitamini sentezleyemezler. C vitamini ile karbohidrat metabolizması arasında ilişki vardır. Açlıkta aşırı doz C vitamininin karbohidrat metabolizmasına etkisi konusunda bilgi yoktur.

Çalışmamızda aşırı doz C vitamininin (Tek doz, 500mg/kg, ip) akut (24 st., 48 st.) ve kronik (120 st.) açlık periyodlarında karbohidrat metabolizmasına etkisi araştırılmıştır.

Bu araştırmada kan ve karaciğer C vitamini düzeyleri, serum glukozu, karaciğer ve kas glikojen düzeyleri, biyokimyasal ve ışık mikroskobu ile histolojik olarak, pankreas insulini ve glukagon düzeyleri immunohistokimyasal yöntemlerle saptandı.

Sonuçta; kobayda açlığın süresine bağlı olarak serum glukoz düzeyi ile karaciğer C vitamini düzeyi değişmedi. Kan C vitamini düzeyi, karaciğer ve kas glikojen düzeyleri azaldı. Biyokimyasal sonuçlar histolojik sonuçlarla desteklendi.

C vitamini yüklemesi ile açlığın süresine bağlı olarak; 24 st'te beklenenin dışında bir değişme olmazken, 48 st'lik açlıkta kan ve karaciğer C vitamini düzeyi azaldı. Serum glukoz ve karaciğer glikojen düzeyi yükseldi. Kas glikojen düzeyi azaldı. Pankreastan insulini sekresyonu arttı. 120st.'lik açlıkta serum glukoz ve karaciğer glikojen düzeyleri azalırken,

kas glikojeni arttı.Pankreasta insulin ve glukagon sentez ve depolanmasının arttığı belirlendi.



SUMMARY

Some living organisms obtain their vitamin C requirements from the exogenous sources. Living organisms such as humans and guinea pig also obtain their vitamin C requirements from these sources. They cannot synthesize vitamin C. There is a relationship between the metabolism of vitamin C and that of carbohydrate. There is no information regarding the effect of overdose vitamin C on carbohydrate metabolism during fasting.

In our study, the effect of excessive vitamin C on carbohydrate metabolism has been investigated during the acute and chronic fasting period. In this study, the vitamin C levels of blood and liver, serum glucose, liver and muscle glycogen levels have been determined biochemically, liver and muscle glycogen levels have also been determined histologically, using light microscope. The levels of insulin and glucagon of Pancreas have been determined by means of immunohistochemically.

In conclusion, in guinea pig the level of serum glucose and the level of vitamin C in liver did not change, depending on the duration of fasting. The level of vitamin C in blood and the levels of glycogen in liver and muscle have decreased. Biochemical results have been supported by histological results.

While there hasn't been any change within 24 hour time except for expectation depending on the duration of fasting

along with the loading of vitamin C , the levels of vitamin C in liver and blood have decreased over the period of 48 hours. The levels of serum glucose and the glycogen of liver increased. The level of glycogen of muscle decreased. The insulin secretion from Pancreas has increased. While the level of serum glucose and the level of liver glycogen decreased over the period of 120 hours, muscle glycogen increased. It has been determined that these has been increase in the synthesize and storage of insulin and glucagon of Pancreas.

