

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABETTE
MELATONİN'İN OLASI KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ
HAKAN YÜZÜAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET AYBAK

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tıp Fakültesi
DİYARBAKIR 2014

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABETTE
MELATONİN'İN OLASI KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ
HAKAN YÜZÜAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET AYBAK

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tıp Fakültesi
DİYARBAKIR 2014

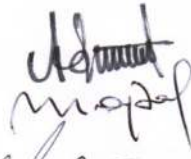
Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri kapsamında
14-TF-08 kod numarası ile desteklenmiştir.

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

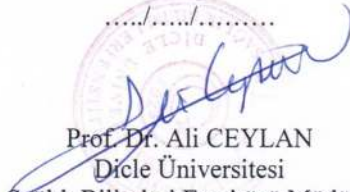
“Streptozotosin ile Oluşturulan Deneysel Diyabette Melatonin’in Olası Koruyucu Etkisinin Araştırılması” isimli Doktora Tezi 01.09.2014 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet AYBAK
Tezi Teslim Eden : Hakan YÜZÜAK

Jüri Üyesinin

	Ünvanı	Adı Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET		
Üye	: Prof. Dr. Mehmet AYBAK		
Üye	: Prof. Dr. Cemil TÜMER		
Üye	: Prof. Dr. Mustafa KELLE		
Üye	: Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT		

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.


Prof. Dr. Ali CEYLAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ile tanıştığım günden bu yana güler yüzünü esirgemeyen tüm kürsü hocalarıma, insanlara yardımcı olmaktan mutluluk duyan Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET* e, güzel öğütleri ile hayatı dürüstçe yönlendirmek isteyen Tez Danışmanım *Prof. Dr. Mehmet AYBAK* a, teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım...

Yaşadığım her anın en güzeli olmasını isteyen aileme ve eşim *Dr. Sara GORAN YÜZÜAK* a şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

1. Ön Sayfalar

Sayfa No:

1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak	
1.3. Onay Sayfası	i
1.4. Teşekkür Sayfası	ii
1.5. İçindekiler	iii
1.6. Şekiller	vi
1.7. Tablolar	vii
1.8. Simgeler ve Kısaltmalar	viii

2. Özet Sayfaları

2.1. Türkçe Özet	xii
2.2. Summary	xvi

3. Tez Metni

3.1. Giriş ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler	3
3.2.1. Karaciğer	3
3.2.2. Diabetes Mellitus	5
3.2.2.1. Diyabetin Tipleri	6
3.2.2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	7
3.2.2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	9
3.2.2.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	11
3.2.2.1.4. Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti	13
3.2.3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
3.2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	15
3.2.3.2. Serebrovasküler Hastalıklar	16

3.2.3.3. Retinopati	17
3.2.3.4. Nefropati	17
3.2.3.5. Gastrointestinal Komplasyonlar	18
3.2.3.6. Seksüel Disfonksiyon	18
3.2.3.7. Ayak Ülserleri	19
3.3. Deneysel Diyabet Oluşturulması	19
3.3.1. Streptozotosin (STZ)	19
3.4. Pineal Bez	21
3.4.1. Melatonin	24
3.4.1.1. Melatoninin Antioksidan Etkileri	27
3.4.1.2. Melatoninin Diğer Etkileri	32
3.4.1.3. Melatonin ve Diyabet	32
3.4.2. Luzindol ve Fizyolojik Etkileri	37
3.5. Karbonhidrat Metabolizması	38
3.5.1. Glikoliz	40
3.5.2. Sitrik Asit (TCA) Döngüsü	49
3.5.2.1. TCA Döngüsü Ara Ürünlerinin Anabolik İşlemlerde Kullanılması	55
3.5.2.2. Sitrik Asit Döngüsünün Düzenlenmesi	56
3.5.3. Pentoz Fosfat Yolu	58
3.5.3.1. Pentoz Fosfat Yolunun Amaçları	62
3.5.4. Glukuronik Asit Yolu	63
3.5.5. Glikozun Yağ Asitlerine Dönüştürülmesi	65
3.5.6. Glikojenez	66

3.6. Gereç ve Yöntem	69
3.6.1. Araştırma Planı	69
3.6.2. Kullanılan Gereçler. Maddeler. Denekler	70
3.6.3. Tayin Yöntemleri	71
3.6.3.1. Dokuda Hekzokinaz Tayin Yöntemi	71
3.6.3.2. Dokuda Pirüvat Kinaz Tayin Yöntemi	71
3.6.3.3. Dokuda Glikoz – 6- Fosfataz Tayin Yöntemi	71
3.6.3.4. Dokuda Fruktoz – 1,6- Fosfataz Tayin Yöntemi	71
3.6.3.5. Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Tayin Yöntemi	71
3.6.3.6. Serumda Açlık Kan Şekeri Tayin Yöntemi	72
3.7. İstatistik Yöntem	72
3.8. Bulgular	72
3.8.1. Dokuda Hekzokinaz Düzeyleri	73
3.8.2. Dokuda Pirüvat Kinaz Düzeyleri	74
3.8.3. Dokuda Glikoz – 6- Fosfataz Düzeyleri	75
3.8.4. Dokuda Fruktoz – 1,6- Bifosfataz Düzeyleri	76
3.8.5. Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri	78
3.8.6. Serumda Açlık Kan Şekeri Düzeyleri	79
3.9. Tartışma	89
3.10. Sonuç	94
3.11. Kaynakça	95
3.12. Ekler	108
3.12.1. Etik Kurul Onayı	108
3.13. Özgeçmiş	109

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pineal bezin yerleşimi ve aktivasyonu	23
Şekil 2. Melatonin Biyosentezi	25
Şekil 3. Melatoninin antioksidan etkileri	31
Şekil 4. Glikoliz Basamakları	48
Şekil 5 Krebs Döngüsü	54
Şekil 6. Pentoz Fosfat Yolu	61
Şekil 7. Karaciğer Dokusunda Hekzokinaz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri	83
Şekil 8. . Karaciğer Dokusunda Pirüvat Kinaz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri	84
Şekil 9. Karaciğer Dokusunda Glikoz -6- Fosfataz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri	85
Şekil 10. Karaciğer Dokusunda Fruktoz -1,6- Fosfataz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri	86
Şekil 11. Karaciğer Dokusunda G6PDH Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri	87
Şekil 12. Serumda Glikoz Düzeyleri (açlık) Ortalama ve Standart Hata Değerleri	88

TABLÖLAR

Tablo 1. Karaciğer Dokusunda Ortalama ve Standart Hata Değerleri xiii, xvii, 81

Tablo 2. Grupların Birbirleri ile İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması xiv, xviii, 82

SİMGELER ve KISALTMALAR

μmol	Mikromol
5-HT	5-Hidroksitriptamine
AANAT	Arilalkilamin N-asetiltransferaz
AFMK	N1-Asetil-N2-Formil-5-Metoksikinüramin
AGE	İleri Glikasyon Ürünleri
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxilation
ATP	Adenozin Trifosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	Katalaz
CTLA-4	Antijen 4 ile ilişkili Sitotoksik T Lenfosit
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
G6PD	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GCK	Glikokinaz
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus

GI	Gastrointestinal Sistem
GLUT 2	Glikoz Taşıyıcı Protein 2
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Px	Glutasyon Redüktaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HNF1A	Hepatosit Nüklear Faktör-1 Alfa
HNF1 β	Hepatosit Nüklear Faktör-1 Beta
HNF4A	Hepatosit Nüklear Faktör-4 Alfa
HO	Hidroksil İyonu
HOCl	Hipokloröz Asit
IDDM	İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
IDO	İndolamin 2,3 Dioksijenaz
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2

IPF-1	İnsülin Promotor Faktör 1
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	Malondialdehit
MEL	Melatonin
mg	Miligram
MHC	Büyük Doku Uygunluk Kompleksi
MODY	Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti
NEUROD1	Nörolojik Farklılaştırıcı Gen 1
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
ONOO	Peroksi Nitrit
PKC	Protein Kinaz C
SCN	Suprakiazmatik Nükleus
SOD	Superoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VNTR	Değişken Sayıda Ardışık Tekrar Eden Dizinler

2. ÖZET

2.1. Türkçe Özet

Bu deneysel çalışmada Streptozotosin ile oluşturulmuş deneysel diyabette, melatoninin (10mg/kg sc 7 gün), karaciğer dokusunda glikoz metabolizmasını düzenleyen enzimler üzerinde ki koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla; çalışmamız için her grupta yedi hayvan olmak üzere beş grup oluşturuldu.

1. Kontrol Grubu: *(Hiçbir işlem yapılmadı.)*
2. Diyabet Oluşturulan Grup: *(Streptozotosin uygulandı.)*
3. Melatonin Koruyucu Grup: *(Önce Melatonin, sonrasında Streptozotosin uygulandı.)*
4. Melatonin Tedavi Grubu: *(Önce Streptozotosin, sonrasında Melatonin uygulandı.)*
5. Luzindol Grubu: *(Önce Luzindol, sonrasında Streptozotosin uygulandı.)*

Çalışmamızın sonuçları, Tablo 1 ve Tablo 2' de özetlenmiştir.

	Hekzokinaz	Pirüvat Kinaz	Glikoz – 6- Fosfataz	Fruktoz – 1,6- Bifosfataz	Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz	Açlık Kan Şekeri *
Kontrol Grubu	273 ± 3,1	210,4 ± 1	1108,3 ± 10,8	490,6 ± 4,2	516,6 ± 3,3	98,6 ± 1,9
Diyabetik Grup	129,9 ± 2,9	95,22 ± 1,3	2199,7 ± 15,4	814,3 ± 5,7	264,5 ± 3,4	401,1 ± 10
Melatonin Koruyucu Grup	224,9 ± 4,5	204,6 ± 0,9	1338,8 ± 12,9	530,7 ± 3	401 ± 2,4	122,1 ± 4
Melatonin Tedavi Grubu	143,3 ± 2	97,6 ± 1,9	2103,6 ± 10,1	801,5 ± 2,3	267,4 ± 3,7	366,9 ± 6,9
Luzindol Grubu	125,2 ± 2,5	89,7 ± 0,9	2295,2 ± 5,4	833,1 ± 2,3	270,7 ± 2,2	406,3 ± 7

Tablo 1. Karaciğer Dokusunda Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg doku)(*mg/dl)

Dokuda Hekzokinaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,009	**0,406

Dokuda Pirüvat Kinaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,338	**0,009

Dokuda Glikoz -6- Fosfataz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	*0,003	*0,002

Dokuda Fruktöz - 1,6- Bifosfataz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,085	**0,015

Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,338	**0,225

Serumda Açlık Kan Şekeri Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,004	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,018	**0,898

Tablo 2. Grupların birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması ve “p” değerleri

* İstatistiksel olarak anlamlılık var. ** İstatistiksel olarak anlamlılık yok.

Çalıştığımız parametrelerde; Melatonin uygulanması, değerlerimizi kontrol grubu değerlerine yakınlaştırmıştır. Bu etki; melatonin koruyucu grupta daha belirgindir. Luzindol uyguladığımız grubumuz da deneysel diyabetin oluşturduğu olumsuz tablo güçlenmiştir.

Sonuç olarak streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabette, karaciğer dokusunda glukoz metabolizması ile ilgili enzimler üzerinde melatoninin koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler; Diyabet, Melatonin, Streptozotosin, Luzindol, Metabolizma.

2.2. Summary

In this experimental study in streptozotocin-induced diabetic created with melatonin (10mg/kg sc 7 days) in the liver enzymes that regulate glucose metabolism aimed to investigate the protective effect.

For this purpose; including seven animals in each group for our study five groups were formed.

1. Control Group: *(No action was taken)*
2. Created Diabetes Group: *(Was administered streptozotocin.)*
3. Melatonine Protective Group: *(Melatonin before, was performed after streptozotocin.)*
4. Melatonin Treatment Group: *(Before streptozotocin, melatonin was administered after)*
5. Luzindole Group: *(Luzindol before, after Streptozotocin was administered.)*

The results of our study, Table 1 and Table 2 are summarized in.

	Hexokinase	Pyruvate Kinase	Glukose- 6- phosphatase	Fruktose- 1,6-biphosphatase	Glukose -6- phosphat Dehidrogenaz	Blood Glucose (mg/dl)*
Control Group	273 ± 3,1	210,4 ± 1	1108,3 ± 10,8	490,6 ± 4,2	516,6 ± 3,3	98,6 ± 1,9
Created Diabetes Group	129,9 ± 2,9	95,22 ± 1,3	2199,7 ± 15,4	814,3 ± 5,7	264,5 ± 3,4	401,1 ± 10
Melatonine Protective Group	224,9 ± 4,5	204,6 ± 0,9	1338,8 ± 12,9	530,7 ± 3	401 ± 2,4	122,1 ± 4
Melatonin Treatment Group	143,3 ± 2	97,6 ± 1,9	2103,6 ± 10,1	801,5 ± 2,3	267,4 ± 3,7	366,9 ± 6,9
Luzindole Group	125,2 ± 2,5	89,7 ± 0,9	2295,2 ± 5,4	833,1 ± 2,3	270,7 ± 2,2	406,3 ± 7

Table 1: Mean and Standard Error Values in liver tissue (μmol / mg tissue) (mg/dl)

Levels of Tissue Hexokinases				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	**0,009	**0,406

Levels of Tissue Pyruvate Kinase				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	**0,338	**0,009

Levels of Tissue Glucose -6- Phosphatase				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	*0,003	*0,002

Levels of Tissue Fructose -1,6- Biphosphatase				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	**0,085	**0,015

Levels of Tissue Glukose -6- PhosphateDehidrogenase				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	**0,338	**0,225

Levels of Blood Glukose				
	Diabetes Group	Melatonine Protective	Melatonin Treatment	Luzindol
Control Group	*0,002	*0,004	*0,002	*0,002
Diabetes Group		*0,002	**0,018	**0,898

Table 2 groups were compared statistically with each other and "p" values

* Have statistical significance. No statistical significance **.

We work in the parameter; Melatonin implementation, our values are closer to the control group values. This effect; protecting group is more apparent in melatonin. Luzindol experimental diabetes, we apply our group has strengthened its negative statements.

In experimental diabetes induced by streptozotocin Consequently, on glucose metabolism in liver tissue protective effect on enzymes can be said that melatonin.

Key Words; Diabetes, Melatonin, Streptozotocin, Luzindol, Metabolism.

3.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, özellikle son yıllarda gelişmiş ülkelerde artmakta olan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet, vücudun birçok farklı organ sistemini etkileyebilir ve zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Komplikasyonlar sinir sistemi hasarı, böbrek sistemi hasarı ve göz hasarını içeren mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık ve karaciğer, periferik damar hastalıklarını içeren makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir(1).

Önemli komplikasyonları nedeniyle deneysel olarak diyabeti araştırmak zorunlu hale gelmiştir. Biz araştırmamız için streptozotosin (STZ) uygulanmasını tercih ettik. STZ, pankreas β hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Yapısında bir glikoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glikoreseptörlere bağlanan STZ glikozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. STZ'in temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır. STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Pankreas β hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete neden olur(2).

Melatonin (MEL), karanlıkta pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur(3). Birçok biyolojik etkisinin yanı sıra, güçlü bir radikal süpürücü özelliğe sahiptir. Bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutatyon, vit E, C gibi) daha güçlü serbest radikal süpürücü özelliği vardır(4).

Melatonin, molekül boyutunun küçük olmasından ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir(5).

STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, sıçan böbreklerinde meydana gelen histolojik değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, melatoninin kan glikoz seviyesini önemli derecede düzelttiği ve kronik melatonin uygulamasının diyabetin sıçanlarda neden olduğu böbrek hasarını azalttığı gözlemlenmiştir(6). Yapılan çalışmalarda melatonin pankreas beta hücrelerinin de oksidatif stresi azaltarak ve hücre bütünlüğünü koruyarak etki göstermiştir(7).

Ayrıca melatonin verilen grupta karaciğer glikojen düzeyi artmış bu melatoninin NO oluşumunu engellemesi ile ilişkilendirilmiştir. Kan glikoz düzeyinde belirgin düşüş olmamasının ise dozdan veya melatoninin beta hücre hasarı oluştuktan sonra verilmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir(8).

Yapılan araştırmalarda çeşitli parametreler üzerinde melatoninin koruyucu özelliği saptansa da; bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Bu nedenle amacımız, deneysel diyabet oluşturarak, melatoninin karaciğer glikoz metabolizması enzimleri üzerindeki düzenleyici ve koruyucu etkisini belirlemektir.

3.2. GENEL BİLGİLER

3.2.1. Karaciğer

Karaciğer anatomik olarak dört loba ayrılır. Bunlar; Sağ hepatik lop, sol hepatik lop, kaudat lop ve kuadrat loptur. Damarlanmasına göre ise, karaciğer sağ ve sol olmak üzere iki ana lobdan oluşur. Karaciğer segmental yapıdadır ve her segment kendini besleyen damarlara sahiptir. Karaciğerin damarları, karaciğere oksijen getiren proper hepatik arter, karaciğerin fonksiyonel damarı olan hepatik portal ven ve karaciğerin venöz drenajını sağlayan hepatik venlerdir.

Karaciğere gelen toplam kanın %25'i hepatik arterden %75'i ise portal venden sağlanır. Hepatik arterdeki kan oksijen bakımından zengindir. Proper hepatik arterden karaciğere gelen dallar, karaciğer lobulleri (lobuli hepatis) arasındaki boşluklara ilerleyerek interlobuler arterleri meydana getirirler. Sonra karaciğer loblarını oluşturan epitelyum hücrelerinden (hepatositlerden) yapılmış kolonların arasındaki kapiller venlerle birleşirler. Hepatik portal ven, karın boşluğu içindeki tüm sindirim sistemi organları ile dalak ve pankreasın ven kanını toplar. Bu ven porta hepatis'ten karaciğere girer ve dallara ayrılır. Hepatik venler, hepatik loblar arasındaki açıklıklara kadar ilerleyip interlobüler venleri oluştururlar. Bu interlobüler venler, hepatik lobulleri oluşturan hepatositlerden yapılmış kolonlar arasında ven sinüzoidlerini oluştururlar. Böylece, kan ve karaciğer hücreleri arasındaki ilişki kurulmuş olur. Bu ven kapillerine proper hepatik arterden gelen kanda karışır. Böylece proper hepatik arter ile hepatik venden gelen kan hepatik lobüllerin merkezindeki santral venlerde toplanır. Bu santral venlerden de daha sonra daha büyük çaplı venler oluşur. Bu venlere ise hepatik venler denir. Hepatik venler daha sonra sağ, sol ve orta hepatik venler adını alırlar. En sonunda vena kava inferior'a dökülürler(9).

Karaciğer, kan glikoz homeostazisinde önemli rol oynar. Glikojenez (glikozdan glikojen sentezi) yoluyla glikozun depolanması ve alımı arasındaki dengeyi sağlar. Açlık sırasında, karaciğer hem glikojenoliz yoluyla glikojeni parçalayarak glikoz üretilmesini hem de glikoneogenez yoluyla laktat, pirüvat, gliserol ve alanin gibi öncü moleküllerden glikozun yeniden sentezlenmesini sağlar. Bu enzimleri kodlayan genler, glukagon, insülin ve glikokortikoidler gibi çeşitli hormonların etkileşimiyle transkripsiyonel seviyede sıkı bir şekilde kontrol edilir(10).

Yemek sonrası bağırsak tarafından emilen glikoz karaciğer toplardamarı ile karaciğere taşınır. İnsülin, karaciğer hücreleri tarafından glikozun alınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırır. İnsülin karaciğerde glikojen sentezini (glikojenez) uyarır, fakat glikojen yıkımını (glikojenoliz) inhibe eder(11).

Akut hiperglisemi normalde hepatik glikoz üretimini ve glikoneogenik gen ifadesini baskılar. Tersine, kronik hiperglisemi bazal hepatik glikoz üretimini artırır ve bu durum hem tip 1 hem de tip 2 diyabetteki yüksek kan glikoz seviyesine katkıda bulunur¹⁰. Tip 2 diyabette aşırı hepatik glikoz çıkışı açlık kan glikoz seviyesinin yükselmesine katkıda bulunur(11). DM'den kaynaklanan glikoz regülasyonundaki dengesizlik kronik doku hasarı ve organ yetmezliği ile sonuçlanır(12).

Diyabet ve glikoz homeostazındaki anormallikler, karaciğerde fazla glikojen birikimi, safra kesesi hastalığı, siroz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli diyabetik karaciğer hastalıklarına neden olur(11).

3.2.2. Diabetes Mellitus

Eski Mısır’da diyabete ilk olarak milattan önce (M.Ö.) 1500 yılında yazılmış olan Ebers papirusunda rastlanmıştır. Papiruslarda diyabet “poliüri” olarak tanımlanmaktadır. Hint literatüründe diyabetle ilgili olarak tatlı idrar yapma, susama, kas güçsüzlüğü ve hoş olmayan bir kokudan bahsedilmektedir.

Hint hekimleri diyabet hastalarının idrarlarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görerek bu hastaların idrarlarının tatlı oluşundan şüphelenmişler ve tatlı idrar anlamına gelen ”madhumeh” adını vermişlerdir. *Diabetes insipidus*’a ise su gibi idrar çıkaran ve idrarları tatsız olan “udakmeh” adını vermişlerdir(13).

Milattan iki yüzyıl önce Çin’de, Tehang Tehong King diyabeti “susuzluk hastalığı” olarak tarif etmiştir. Milattan sonra (M.S.) 135 yılında Cappodocia’lı Araetus hastalığa “diyabet” ismini vermiş ve hastalığın klinik tablosunu tam anlamıyla çizmiştir, fakat idrarın tadı üzerinde durmamıştır. M.S. 9. yy’da Razi ve M.S. 10-11. yy’da İslam hekimi İbn-i Sina diyabet hastalarının idrarın tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden bahsetmiştir(14,15).

17. yy’da Thomas Willis, *Diabetes insipidus* ile *Diabetes mellitus*’un ayırımını ortaya koyan çalışmalar yapmıştır. 1788’de Thomas Cawley ve Richard Bright pankreastaki değişikliklerin diyabete neden olabildiğini fark etmişlerdir(13). Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Lerch tanımlamıştır(15).

1869 yılında Paul Langerhans, kendi adını verdiği Langerhans adacıklarını keşfetmiştir. 1889’da Mering ve Minkowski diyabetin patogenezinde pankreasın rolünü ortaya koymuşlardır¹⁵. 1916 yılında Sir Edward Sharpey-Schafer pankreasın salgısına “insülin” adını önermiştir. 1921 yılına gelindiğinde Langerhans adacıklarından saf insülin hormonunun izole edilmesi gerçekleştirilmiştir(13).

İnsülinin keşfi, diyabetin tedavisinde çığır açmıştır. İnsülinin tedaviye girmesiyle diyabetin akut metabolik komplikasyonlarından ölüm sayısı oldukça

azalmıştır. 1926 yılında Frank bugün dahi kullanılan oral antidiyabetiklerin atası Synthalin'i bulmuştur. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuştur. 1973'te Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmeyan ileri derecede saf insülini geliştirmiştir. Bu, günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir(16).

3.2.2.1. Diyabetin Tipleri

DM'nin çeşitli farklı tipleri vardır ve bütün tipleri farklı patogenetik mekanizmalarla ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir. DM'nin bazı formları mutlak insülin yetersizliği veya insülin salgılanmasında kusura yol açan genetik bir kusur ile karakterizedir.

Diğer formlarında ise insülin direnci söz konusudur. Sınıflamadaki yeni değişiklikler, hastalığın başlangıç yaşını veya tedavi şeklini temel almakta ve DM'yi hiperglisemiye yol açan patogenetik süreç temelinde sınıflamaya çalışmaktadır. DM, Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak adlandırılan iki büyük sınıfa ayrılır. Tip 1 DM, genellikle insülin yetersizliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucu gelişir. Tip 2 DM, değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve glikoz üretiminde artış ile karakterize heterojen bir hastalıktır.

Tip 1 DM en sık olarak 30 yaşın altında görülmekle birlikte, otoimmün beta hücre yıkımı her yaşta gelişebilir. Tip 2 DM daha çok tipik olarak artan yaş ile ortaya çıkmakla birlikte, özellikle obez yetişkinlerde olmak üzere çocuklarda da ortaya çıkabilmektedir. DM'nin diğer etyolojileri insülin sekresyonundaki veya etkisindeki genetik kusurları, insülin sekresyonunu bozan metabolik anormallikleri ve glikoz toleransını bozan durumları içerir.

Gençlerin erişkin tip diyabeti (MODY) otozomal dominant kalıtım, erken başlayan hiperglisemi ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterize olan bir diyabet alt tipidir. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 10-25 yaşları arasındadır.

MODY'nin beş değişik varyantı saptanmıştır ve hepsi otozomal dominant kalıtılmaktadır. DM, pankreas adacıklarının çoğunluğunun ($> \% 80$) yıkılması halinde ekzokrin pankreas hastalığı olarak da ortaya çıkabilir. İnsülin etkisini antagonize eden hormonların aşırı sekresyonu sonucu değişik endokrinopatiler de diyabete neden olabilirler.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelik sırasında fark edilebilir. Gebeliğin ileri dönemlerindeki metabolik değişikliklerle ilişkili olan insülin direnci, insülin ihtiyacını artırır ve hiperglisemi veya bozulmuş glikoz toleransına yol açar. Postpartum dönemde çoğu normal glikoz toleransına döner, ancak hayatın ilerleyen dönemlerinde DM gelişme riskini yükseltir(17).

3.2.2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

İnsülin bağımlı DM (IDDM) veya genç tipi (juvenil) diyabeti olarak da bilinen ve tüm diyabet vakalarının $\% 5-10$ 'unu oluşturan tip 1 DM, sağlık sistemine büyük bir yük getiren ve çeşitli komplikasyonlarla kişinin yaşam kalitesini düşüren kronik bir hastalıktır(18).

Tip 1 diyabet, çevresel genetik ve immunolojik faktörlerin etkileşimi sonucu pankreas langerhans adacıklarının insülin salgılayan beta hücrelerinin T lenfositleri tarafından otoimmün harabiyeti ile başlayan ve bunu takiben gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sonucu meydana gelen, kompleks ve multifaktöriyel otoimmün bir hastalıktır(19-21).

Tip 1 diyabette klinik başlangıç kronolojik yaşla doğrudan ilişkilidir. Tip 1 diyabet çocukluk çağında klinik olarak çok hızlı gelişen bir tablo ile başlarken; daha ileri yaşlarda, çok daha yavaş, hatta tip 2 diyabet gibi ortaya çıkabilir. Genetik olarak yatkın bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahiptirler, fakat virüsler (Ensefalomiyokardit virüsü, Rubella virüsü, Koksaki-B virüsü vb), toksinler (örneğin Streptozotosin, Alloksan, Vakor) ve bazı gıda maddeleri gibi çevresel faktörlerin

beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesiyle beta hücrelerini zaman içinde kaybetmeye başlarlar. Diyabet bulguları beta hücrelerinin çoğunluğu harap oluncaya kadar ortaya çıkmaz. Beta hücre kitlesindeki azalma hızı bireysel olarak büyük farklılık gösterir. Bazı hastalar hızla klinik diyabete ilerlerken, bazılarında DM daha yavaş gelişir. Diyabete geçişi tetikleyen olaylar glikoz intoleransından ziyade, sıklıkla insülin ihtiyacını arttıran durumlar ile ilişkilidir.

Tip 1 DM’de erken klinik dönemi takiben bazı hastalarda, ekzojen insülin gereksiniminin azaldığı ve kan Şekeri düzeyinin daha düşük insülin dozları ile düzenlenebildiği veya nadiren hastanın endojen insülini ile kan şekeri regülasyonunu sağladığı ve insülin tedavisi gerekmeyen bir dönem ortaya çıkabilir (remisyon dönemi). Bu dönem, otoimmün yıkımın ardından arta kalan sağlam hücrelerin rejenerasyonu sonucu çoğalarak endojen insülin salgısını arttırması ile karakterizedir. Bununla birlikte, otoimmün süreç endojen insülin sentezinin yapıldığı rezidü beta hücrelerini de harap ettiği zaman, bu geçici dönem kaybolur ve hastada tam bir insülin yetersizliği ortaya çıkar. Endojen insülin rezervi tamamen tükenmiş hastalar sık tekrarlayan hiperglisemi veya hipoglisemi atağı geçirirler(21).

Tip 1 DM’li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte tek yumurta ikizlerinde diyabet gelişme riskinin % 30–50 olduğu, buna karşın çift yumurta ikizlerinde bu riskin % 6–10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin % 6 olduğu bildirilmiştir(22). Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin % 2-3 olduğu, baba diyabetik ise çocukta diyabet görülme riskinin % 7 olduğu bildirilmektedir(23).

Tip 1 DM için majör yatkınlık geni 6. kromozomun kısa kolu üzerindeki MHC (Büyük Doku Uygunluk Kompleksi) lokusunun *HLA* (İnsan Lökosit Antijeni) bölgesinde ve 11. kromozom üzerindeki insülin geninin 5’ ucundaki VNTR (Değişken Sayıda Ardışık Tekrar Eden Dizinler) bölgesinde lokalizedir(19,24-26).

Tip 1 DM gelişmesinde birbirleriyle etkileşen multipl genler rol oynar. 6. kromozom üzerindeki sınıf II *HLA* antijenleri (özellikle *DR* ve *DQ*) ile tip 1 DM arasında yakın ilişki vardır. Bununla birlikte birçok çalışmada 2. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan “antijen 4 ile ilişkili sitotoksik T lenfosit” (*CTLA-4*) genindeki polimorfizmlerin tip 1 DM’ye genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmektedir. *CTLA-4* geninin aktivasyonunu etkileyen mutasyonlar ve polimorfizmler otoimmünite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. *CTLA-4*’ün 17. kodonunda alaninin varlığı otoimmün troid hastalığı ve tip 1 DM’ye yatkınlık ile ilişkilidir. Bununla birlikte, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve Hashimoto hastalığı gibi birçok otoimmün hastalık *CTLA-4* genindeki polimorfizmler ile ilişkilidir(19).

3.2.2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, aşırı beslenme, hareketsizlik, obezite ve insülin direncine bir cevap olarak beta hücrelerinin yeterli insülin salgılayamamasından kaynaklanan değişmiş lipid metabolizması ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır(27). Tip 2 DM, dört major metabolik bozukluk ile karakterizedir. Bunlar; obezite, insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı endojenik glikoz üretimidir. İnsülin eksikliği ve insülin direncinin varlığı periferik dokularda özellikle çizgili kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını bozarak glikoz kullanımını azaltır(28).

Karaciğerde ise insülin duyarlılığının azalması endojenik glikoz üretimini artırır. İnsülin direncine, hücre içi sinyal aracı moleküllerin, insülin reseptörlerinin ve insülin regulasyonunu sağlayan genlerin herhangi birindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. İnsülin direnci birçok klinik sendromun etiyolojisinde rol oynar; adipositler tarafından salgılanan adiponektin ve diğer sitokinlerde bozukluklara, obeziteye (özellikle visseral; iç organ yağlanması), hiperinsülinemi ile eşlik eden hiperglisemiye, dislipidemiye, arteriyel hipertansiyona (özellikle obezite ile ilişkili), endotel hücre fonksiyonlarında aterojenik bozukluklara,

mikroalbuminüriye, polikistik over sendromuna, C-reaktif protein ve inflamasyon belirteçlerinin artışına yol açar²⁸. Obezite, tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite ile ilişkili insülin direncinin tip 2 diyabet riskini arttırdığı düşünülmektedir⁽²⁹⁾.

Tip 2 DM, genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen heterojenik ve poligenik bir hastalıktır. Tip 2 DM, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile morbidite ve mortalitenin en belirgin nedenidir. Yüksek riskli populasyonlarda yapılan prospektif çalışmalar glikoz toleransının bozulmasından önce, insülin direnci veya insülin sekresyon kusurlarının oluştuğunu göstermektedir. İnsülin, diğer hormonlar gibi, spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, glikoz transportu, glikojen ve lipid sentezi ve gen ifadesindeki değişikliklere neden olan bir seri hücre içi reaksiyonlar zincirini başlatarak etki gösterir. Glikoz toksisitesi ile beta hücre desensitizasyonunun uyarılması ve artan apoptozis veya azalan regenerasyon, uzun süreli insülin direnci, lipid toksisitesi, amiloid birikimi gibi beta hücre kütlesini azaltabilen durumlar tip 2 diyabetli hastalarda beta hücre disfonksiyonunun önemli nedenlerindendir⁽³⁰⁾.

Tip 2 diyabet, genler ve çevre arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve hiperglisemiye yol açan insülin etkisi ve insülin sekresyonundaki kusurlar ile karakterize pleomorfik ve karmaşık metabolik bir hastalıktır. Bugüne kadar tip 2 diyabete yatkınlıkla ilişkili birçok gen belirlenmiştir⁽³¹⁾. Tip 2 diyabete yatkınlıkla ilişkili Şu anda 40'in üzerinde gen vardır. Bu genlerin her biri diyabetin patogenezinin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir⁽³²⁾.

3.2.2.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM, ilk olarak gebelik sırasında farkına varılan ya da gebelikte başlayan, glikoz intoleransı ve hiperglisemi ile karakterize heterojen bir hastalıktır(33,34). Amerika Birleşik Devletlerinde GDM, hamileliklerin yaklaşık % 5-9'unda görülür; doğumu takiben hastaların birçoğu normal glikoz toleransına döner, ancak birçok kadında da doğumdan sonraki 5-10 yıl içinde tip 2 DM gelişme riski yüksektir(35).

Genellikle GDM'li hastaların pankreas beta hücre fonksiyonunda bir defekt vardır. Hastaların % 10'undan daha azında, tip 1 diyabette olduğu gibi pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ya da bazı MODY alt tiplerinde olduğu gibi tek gen mutasyonları, beta hücre fonksiyonu defektine neden olabilir. Glukozüri, gebelik yaşı (> 30 yaş), obezite, glikoz intoleransı, makrozomik çocuk ve ailede diyabet öyküsü GDM için risk faktörü oluşturur. GDM'nin varlığı hem anneyi hem de bebeği etkileyen bir durumdur(36). Diyabetin maternal kalıtımına rahim içi beslenme durumu, paylaşılan çevresel faktörler (annenin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivitesi ve yaşam tarzı gibi) ve genetik faktörler (anneden kalıtılan mitokondriyal DNA mutasyonları ya da delesyonlar gibi) katkı sağlar(37).

GDM hipertansif bozukluklar, erken doğum, omuz distosisi, ölü doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi gibi perinatal komplikasyonlara ve doğum sonrası dönemde annede kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet, çocukta obezite ve bozulmuş glikoz toleransı gibi komplikasyonlara yol açabilir. GDM olan kadınlarda gebelik sırasında hipertansiyon, kronik hipertansiyon, pre-eklampsi ve eklampsi gibi hipertansif bozuklukların insidansında bir artış vardır. GDM ve hipertansif bozukluklar, insülin direnci ve inflamasyon gibi faktörler ile ilişkilidir(38).

GDM öyküsü olan kadınlarda endotel ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmalar meydana gelir. Postpartum dönemde diyastolik disfonksiyon ve karotis intimal medial kalınlığı arttığı, brakial arter akım aracılı dilatasyon azaldığı ortaya çıkmıştır. Benzer Şekilde, GDM öyküsü olan kadınların, vasküler adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi endotelial fonksiyon göstergelerinin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1, fibrinojen ve C-reaktif proteinini içeren inflamatuvar göstergelerin GDM öyküsü olmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(38).

GDM ile gebelik kilo alımı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, fazla kilo alımının düşük doğum ağırlığı olasılığını azalttığı, fakat insülin ihtiyacı, makrozomi ve erken doğum olasılığını arttırdığı bildirilmiştir. Glikoz toleransı anormal olarak artmış kadınlarda aşırı kilo alımının sonuçlarının daha büyük bir risk olduğu ortaya konulmuştur(39).

GDM'ye yatkınlıkla ilişkili birçok aday gen tespit edilmiştir. Bu genler; glikokinaz (GCK), HLA antijenleri, insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2), insülin geni, plazminojen aktivatör inhibitör 1, KCNJ11, HNF4A (Hepatosit nükleer faktör-4 alfa). Bu genlerindeki mutasyonların GDM riskini arttırdığı gösterilmiştir (51). İnsülin reseptöründeki ve IGF2'deki varyasyonların GDM ile ilişkili olduğu ve HNF4A'nın P2 promotör bölgesindeki varyasyonların GDM'de gözlenen beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir(40).

3.2.2.1.4. Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti

MODY, Tip 2 DM'nin klinik ve genetik olarak heterojenik bir alt tipini kapsar. Hastalık otozomal dominant kalıtım gösterir ve pankreas beta hücrelerinin insülin salgılanmasında bir kusur ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 25 yaş ve altında görülür(41).

MODY'nin kesin prevalansı bilinmemektedir. Ancak, Tip 2 DM vakalarının % 2-5'den sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. MODY, nükleer transkripsiyon faktörleri ve GCK'yı kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu meydana gelir. Bu da insülin hormonu üretimini sağlayan pankreatik beta hücre disfonksiyonuna neden olur. Dolaşımdaki glikoz beta hücrelerinin hücre zarında bulunan glikoz taşıyıcılar (GLUT 2) aracılığıyla alınır.

Glikoz bir intraselüler enzim olan GCK tarafından Glikoz-6-fosfata dönüştürülür ve daha sonra Adenozin Trifosfat (ATP) üretmek için mitokondride glikolizise uğrar. ATP'den gelen enerji kullanılarak, ATP bağımlı potasyum kanalları aracılığıyla hücre içi potasyum hücrelerden dışarı pompalanır. Membran potansiyelinde ortaya çıkan değişim beta hücrelerinin içine kalsiyum girişine yol açar. Bu da insülin salınımını uyarır. Beta hücrelerinin insülin sentezinde karaciğer nükleer faktörleri ve nükleer transkripsiyon faktörleri önemli rol oynar(42).

MODY'den sorumlu altı gen olduğu tespit edilmiş ve bu genlerin mutasyonuna bağlı olarak MODY'nin altı değişik varyantı saptanmıştır(43,44). GCK enzimini kodlayan gendeki mutasyonlar MODY2'ye neden olur. MODY2 hastaları yaşam boyunca, genellikle hafif hiperglisemiktir ve nadiren tedavi gerektirir. Diğer varyantlar ise transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile ilişkilidir(45).

GCK, beta hücrelerinde glikoz metabolizmasının ilk basamağından sorumlu enzimdir. HNF-1A ve HNF-4A transkripsiyon faktörleri ise beta hücrelerinin fonksiyonu ve farklılaşmasını içeren birçok genin ekspresyonunu düzenler. Diğer üç transkripsiyon faktöründeki mutasyonlar (HNF-1B, IPF-1 ve NEUROD1) MODY'nin nadir görülen formlarıdır. Bu diyabet formları genellikle bir insülin sekresyon kusuru ile karakterizedir(46).

3.2.3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabet, vücudun birçok farklı organ sistemini etkileyebilir ve zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Komplikasyonlar sinir sistemi hasarı, böbrek sistemi hasarı ve göz hasarını içeren mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık ve karaciğer, periferik damar hastalıklarını içeren makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Diyabet olan kişilerde yaş, diyabetin süresi ve nöropatinin varlığı periferik damar hastalıkları riskini artırır. Diyabetik retinopati, diyabetli insanlar arasında en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve yılda onbinden fazla insanda körlüğe neden olur. Buna ek olarak, retinopati, uzun süreli hiperglisemi ile de ilişkilidir. Diyabetli insanlar arasında yaş ile birlikte görme bozukluğu prevalansında artış gözlemlenir(1).

DM kronik komplikasyonların dışında metabolizma ve kan şekeri düzeyindeki değişiklikler ile ilişkili olan hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperglisemik koma gibi akut komplikasyonlara da yol açar. Diyabetik komplikasyonların oluşumunda birtakım biyokimyasal değişiklikler ön plana çıkar; anormal sorbitol birikimi, miyoinozitol tükenmesi ve proteinlerin glikasyonu(47) ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu(48); bu biyokimyasal değişiklikler doku ve organlarda patolojik durumların ortaya çıkmasına sebep olur(47).

Sorbitolun aşırı birikimi ATP ve glutatyonun hızla tükenmesine, hücre fonksiyonunun bozulmasına ve osmotik hasara neden olur. Hiperglisemi Na-K ATPaz pompasının ayrılmaz bir parçası olan miyoinozitolün tükenmesine de neden olur. Miyoinozitolün tükenmesi sorbitol birikimi ile bağlantılıdır. Bir aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinilin kullanımı sorbitol birikimini azaltır ve miyoinositol düzeyini normale geri döndürür.

Artan kan glikoz konsantrasyonu hemoglobin, albümin, antitrombin III ve kollajen gibi birçok proteinin glikasyonuna neden olur. Kısa ömürlü proteinlerin glikasyonu reversible olmasına rağmen, uzun ömürlü proteinler ek reaksiyonlar geçirerek irreversible glikasyon ürünleri oluşabilir. Bu geri dönüşümsüz glikozile proteinler çapraz bağlar oluşturabilir(47).

Makrofajlardaki ileri glikasyon son ürünleri (AGE) reseptörleri, bu kitlelere inflamatuvar bir cevap oluşturur. AGE-modifiye moleküller, oksidasyona daha duyarlıdır ve oksidatif hasarın nedenidirler. AGE yolağı ile diyabetik nefropati arasında güçlü bir ilişki olduğu varsayılmaktadır. İleri glikasyon, endotel disfonksiyon gibi nörotübüller ve diğer nöral proteinlerin disfonksiyonuna da neden olabilmektedir. Diyabetik komplikasyonların oluşumunda diaçil-gliserol PKC yolağının da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Artan hücre içi glikoz, PKC aktivatörü olarak da bilinen diaçil gliserolün de novo oluşumunu uyarır. PKC beta düzeylerindeki artış anjiyogeneze neden olan *VEGF*'yi uyarır. Bu yol retinopati, albüminüri ve nöropati oluşumunda yakından ilişkilidir(48).

3.2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz; enfeksiyonlar, stres ve insülin yetersizliği sonucu gelişir. Ketoasidoz, tip 1 diyabetin ilk klinik bulgusu olabilir. Hastalığın fizyopatolojisinde ciddi insülin eksikliğine ve hiperglukagonemiye bağlı olarak iki büyük metabolik bozukluk vardır; hiperglisemi ve ketoasidemi. Diyabetik keto asidozun genellikle günler ve daha uzun süreli bir prodrom dönemi vardır. Bu dönemde çok idrar çıkarma, aşırı susuzluk, bulantı, kusma, mental bulanıklık ve en

sonunda nörolojik koma görülebilir. Bununla birlikte, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kas ağrıları ve karın ağrısı vardır. Hastanın fizik muayenesinde sıvı ve elektrolit kaybı, hızlı ve derin solunum, aseton kokusu, taşikardi, Şiddetli ketonüri, ketonemi, düşük arteriyel pH ve düşük plazma bikarbonat düzeyi dikkat çeker.

Diyabetik nonketotik hiperosmolar koma; ciddi hiperglisemi, çok ağır sıvı ve elektrolit kaybı ve ileri derecede hiperosmolalite ile karakterizedir. Su kaybına bağlı olarak hiperozmolarite ve bunun sonucunda ağır hücre içi sıvı ve elektrolit kaybı gelişir. Bu hücre içi sıvı ve elektrolit kaybı santral sinir sistemini etkileyerek nörolojik semptomların ortaya çıkmasına ve komanın oluşumuna sebep olur. Hastalığa neden olan asıl nedenler renal yetmezlik ve kronik kalp yetmezliğidir.

Laktik asidozis; kanda laktik asidin artması ile karakterizedir. Hastalığın kliniğinde genellikle kas yorgunluğundan sonra beliren asidotik solunum mevcuttur. Bununla birlikte, Şuur bulanıklığından komaya kadar uzanan Şuur bozuklukları ve mental bulanıklıklar görülebilir. Hipoglisemi; kan glikoz seviyesinin azalmasıdır ve genellikle insüline bağımlı olarak gelişir. Hastalığın kliniği genellikle ani başlar ve belirtiler çabuk ortaya çıkar. Hipoglisemik koma oluşmasında insülin dozunun fazla uygulanması, hastanın aşırı fizik egzersiz yapması, öğünün geciktirilmesi ve oral antidiyabetiklerin düzensiz alınması söz konusudur(49).

3.2.3.2. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, non-diyabetiklere oranla diyabetik hastalarda daha yaygındır. Diyabetik hastalarda serobrovasküler hastalıklara bağlı mortalite iki kat yüksektir. Bu tür hastalıkların yüzde altmışı beyin trombozu ve beyin krizinden kaynaklanır. Araştırmalar, aterosklerozun, diyabetik hastalarda non-diyabetik hastalardan daha sık Willis halkasındaki arterlerde gerçekleştiğini göstermiştir. Serebral dolaşım bozukluklarının DM’li orta yaşlı ve yaşlı hastalar için önemli bir sorun olduğuna inanılmaktadır(50).

3.2.3.3. Retinopati

Bugün dünyada körlüğün en önde gelen nedeni diyabettir. Tip 1 DM’li hastaların hemen hemen tümünde, tip 2 DM olan hastaların yaklaşık % 60’ında retinopati vardır. Retinopati patogenezi son yıllarda daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Retinal arter hasarı nedeniyle oluşan diyabetik göz hastalığı, yılda 24 000 yeni vaka ile 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde körlüğün en önde gelen nedenidir.

Mikroanevrizmalar ve diğer retinal lezyonları içeren nonproliferatif retinopati, optik sinir başı veya iç retina yüzeyinde anormal kan damarlarının ve fibröz doku büyümesini içeren proliferatif retinopati ve kan damarlarının sızıntı yapması sonucu gelişen maküler ödem olmak üzere üç tip diyabetik retinopati vardır(51).

3.2.3.4. Nefropati

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), büyüme hormonu, IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1), VEGF ve epidermal büyüme faktörünü içeren birçok büyüme faktörünün aktivitesinin artması, PKC izoformlarının aktivasyonu, renin, anjiyotensin, endotelin ve bradikininini içeren hormonların salınımının artması, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, ileri glikasyon son ürünleri oluşumunun artması, aldoz redüktaz yolağının aktivitesinin artışı ve glikoz transport mekanizmalarındaki anormallikler diyabetik nefropatinin patogenezinin gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetik nefropati gelişme riskini etkileyen çeşitli genlerin olduğu düşünülmektedir(52).

3.2.3.5. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Diyabetin gastrointestinal komplikasyonları mide felci, bağırsak hastalığı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını kapsar. Diyabetin gastrointestinal komplikasyonları diyabetin artan oranı ile daha yaygın hale gelmiştir.

Mide felci, diyabetik hastaların % 5-12'sinde ve kadınlarda daha sık görülür ve erken doyma, bulantı, kusma, Şişkinlik hissi veya üst karın ağrısı ile ortaya çıkar. Diyabetik bağırsak hastalığı ishal, kabızlık veya fekal inkontinens (dışkı kaçırmaya) ile ortaya çıkar. Diyabetik hastalardaki ishal prevalansı % 4-22 arasındadır. Sıklıkla tip 2 diyabet ve obezite ile ilişkili olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol almayan kişilerde alkolik karaciğer hasarına benzeyen patolojik bir durumdur. Ciddi obez ve diyabet olan tüm hastaların yarısı yağlı karaciğer hastalığına sahiptir(53).

3.2.3.6. Seksüel Disfonksiyon

DM hem erkeklerin hem de kadınların cinsel fonksiyonlarını etkiler. Diyabetli erkeklerde cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığı % 50, diyabetik kadınlarda ise biraz daha düşüktür. Diyabetik seksüel fonksiyon bozukluğunda birçok biyokimyasal mekanizma rol oynar. Eğer kan Şekeri kontrolü kötü ise testesteron düzeyi normal olsa bile cinsel fonksiyonu azalttığı bilinmektedir.

Diyabet hastalarının önemli bir kısmı yüksek LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein), düşük HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve artan trigliseride bağlı olarak hiperlipidemiye sahiptir. Bu durum kalp hastalığı için bir risk taşıy fakat aynı zamanda cinsel işlev bozukluğu ile de ilişkilidir(54).

3.2.3.7. Ayak Ülserleri

Ayak ülserleri, DM“li hastalar için en ciddi komplikasyonlardan biri olarak kabul edilir. Dünyada non-travmatik alt ekstremitte kayıplarının önde gelen nedenidir. Tüm diyabetik hastaların yaklaşık % 20-25'i hayatlarının bir döneminde alt ekstremitte ülserasyonu ile karşılaşmaktadır(55).

Ekstremitte kayıplarının hemen hemen % 85'i, diyabetik ayak ülseri ile başlar. Klasik olarak nöropati, iskemi ve infeksiyon üçlüsü ile karakterize edilir. Altta yatan en önemli nedenleri periferik damar hastalığı, periferik nöropati ve iskemi olduğu belirtilmiştir(56).

3.3. Deneysel Diyabet Oluşturulması

Deney hayvanlarında deneysel diyabet olusturulması kimyasal ajanlarla, spontan olarak veya virüs aracılığıyla yapılabilmektedir(57). Alloksan ve streptozotosin (STZ) bu amaçla kullanılan kimyasal ajanlardır. Alloksan monohidrat [2,4,5,6(1H,3H)- pyimidinetetrone] yapısında bir ürik asit türevidir, suda kolayca çözünür, toz hali 2-8 °C'de, solüsyon hali ise 4 °C'nin altında saklanmalıdır. Selektif olarak pankreas beta hücrelerini hasarlayarak insüline bağımlı diyabete neden olduğu bildirilmiştir(58,59).

3.3.1. Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin, 2-Deoksi-2-D-Glukopiranoz'dur. Streptomyces griseus'un metaboliti olan STZ'in antibiyotik, diyabetojenik, antitümöral ve karsinojenik etkileri vardır. STZ, pankreas β hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Yapısında bir glikoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glikoreseptörlere bağlanan STZ glikozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. STZ'in temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır. STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif

karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Pankreas β hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı hem de insüliniden bağımsız diyabete neden olur.

Isıktan korunmalıdır. Nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan optimum stabilitesi için ortamın pH'sı 4 - 4.5 olmalıdır. Bu nedenle STZ çözündürülürken sitrat tamponu kullanılmalıdır. Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60 mg/kg) damar içi yolla STZ uygulamasının insüline bağımlı diyabete, yeni doğmuş sıçanlara tek doz periton içi veya damar içi yolla 100 mg/kg STZ uygulamasının ise insüliniden bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmiştir(60).

Pankreatik β hücreleri için toksik olan STZ, β hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz olarak nekrozuna neden olur. STZ toksisitesinin pankreasa özgü olması yapısındaki glikoz molekülüne bağlanmaktadır. Pankreatik β hücreleri yüksek seviyede glikoz taşıyıcısı (GLUT2) içermektedir. GLUT2 tarafından hücrelere taşınırken diğer glikoz taşıyıcıları STZ'yi tanımazlar. Bu özellik STZ'nin β hücrelerine olan nispi toksisitesini açıklamaktadır. GLUT 2 gen ekspresyonundaki azalmanın STZ'nin diyabetojenik etkisini önlediği bulunmuştur.

STZ'nin β hücreleri üzerindeki esas etkisi hücre içinde gerçekleşmektedir. STZ'nin indüklediği β hücre ölümüne esas neden olarak DNA'nın alkilasyonu olduğu kanıtlanmıştır. STZ'nin indüklediği DNA hasarını DNA tamir dönemi izler. DNA tamiri sırasında nükleer bir enzim olan poly ADP riboz sentataz aşırı miktarda aktive olur. Bu olay hücresel NAD⁺'ın ve ATP içeriğinin azalmasına neden olur. Oksidatif metabolizmanın önemli bir ögesi olan NAD⁺'ın azalması β hücrelerinin ölümüne sebep olmaktadır. Sonuç olarakta insulin sentezi ve sekresyonu inhibe olur(2).

STZ'nin β hücrelerindeki etkisi kan insulin ve glikoz konsantrasyonlarındaki karakteristik değişikliklerle bir arada görülmektedir. STZ uygulandıktan sonra kan glikozunda trifazik bir yanıt oluşur. İlk iki saat içinde kan şekeri yükselir, bu geçici hiperglisemi karaciğerde glikojenin ani yıkımına bağlıdır ve diyabetojenik ajanı uygulamadan önce hayvan 12-18 saat süreyle aç bırakılırsa azaltılabilir veya ortadan

kaldırılabilir. Hiperglisemik dönemde plazma insulin düzeyleri düşüktür. Hepatik oksijen yıkımının epinefrin salıverilmesinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir.

İkinci faz yaklaşık 6 saat sonra başlar ve şiddetli hipoglisemi ile karakterizedir. Genellikle diyabetojenik ilaç uygulamasını izleyen ilk 24 saat içindeki ölümlerden bu hipoglisemi sorumludur ve bu dönemde hayvana sekerli sıvı verilmesi önerilmektedir. Hipoglisemi β hücrelerinin ölümüyle birlikte aşırı miktarda insulin salıverilmesine bağlıdır; bu dönemde plazma insulin düzeyleri çok yükselmistir. Üçüncü faz 10-12. saatte başlar ve hiperglisemi dönemidir. Plazma insulin seviyeleri artık düşmüştür ve aylarca düşük olarak seyreder(61).

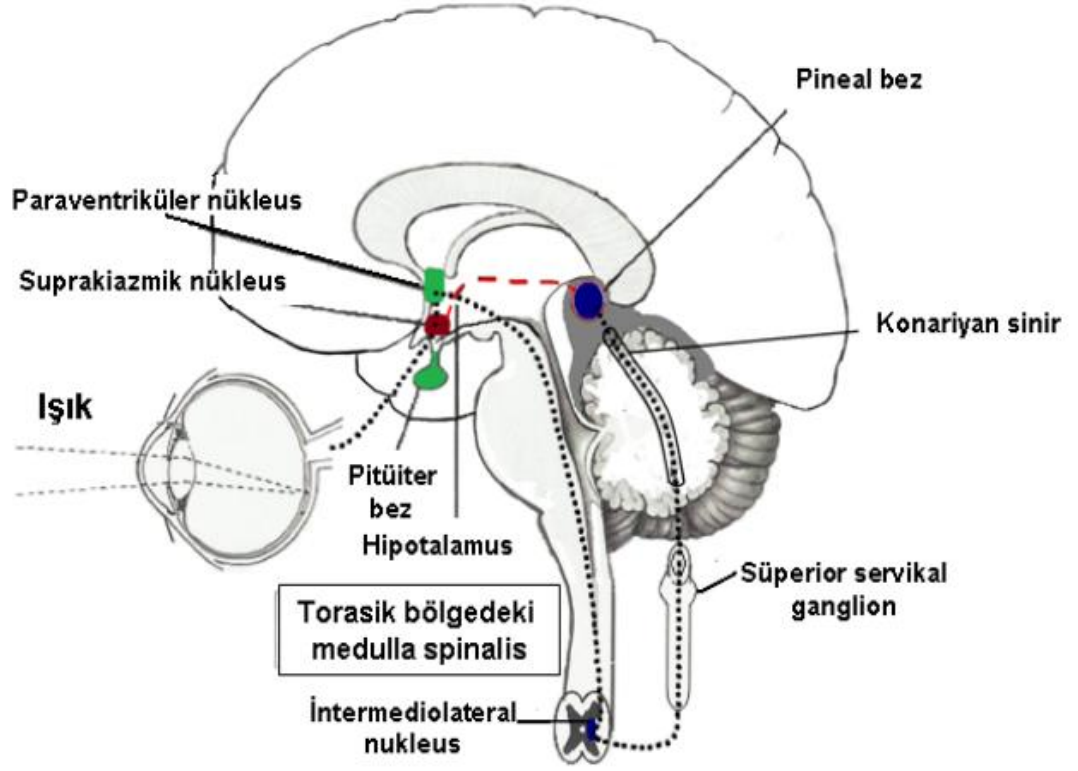
Sıçanlarda streptozotosinle diyabet oluşturulması: 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış STZ çözeltisi (buzlu ortamda saklanmak koşuluyla) 65 mg/kg olacak şekilde (tek doz) periton içi yolla sıçanlara enjekte edilerek diyabet oluşturulmuştur(60).

3.4. Pineal Bez

Pineal bez, M.Ö. üçüncü yüzyılda Herophilus tarafından tanımlanmıştır. Bundan 450 yıl sonra Galen, pineal bezin beyin dokusunda farklı bir yapıda olduğunu fark etmiş, lenf bezlerine benzer bir görevi olabileceğini söylemiştir. Pineal adını alması sivri cam ağacına benzemesinden kaynaklanır(62).

Lerner ve arkadaşları 1958 yılında pineal bezden elde ettikleri doku özlerini amfibialara verdiklerinde, amfibiaların deri renginin acıldığını görmüşler ve bu hormonu melatonin olarak adlandırmışlardır. Bundan on yıl sonra pineal bezin işlevlerinde aydınlık ve karanlığın rolü bildirilmiştir(63).

Pineal bez beyin orta hattında, ucuncu ventrikulün tavanında yer alır. Piamater ile sarıdır. Pinealositler ve glial hücrelerden oluşur. Vücut büyüklüğüne oranla çok küçük olmasına karşın, böbreklerden sonra en fazla kanlanan ikinci organdır. Pineal bezin uyarılmasında sempatik sistem baskındır ve süperior sempatik gangliondan kaynaklanan sinir lifleri konariyan sinir aracılığı ile beze ulaşır. Sempatik innervasyondan başka, az oranda parasempatik ve serotoninerjik sinir lifleri ile de innerve edilir. Pineal bezde birçok peptit yapıda hormon sentezlenmesine rağmen, ana hormonu melatonindir(63-65).



Şekil 1. Pineal bezin yerleşimi ve aktivasyonu(66).

3.4.1. Melatonin

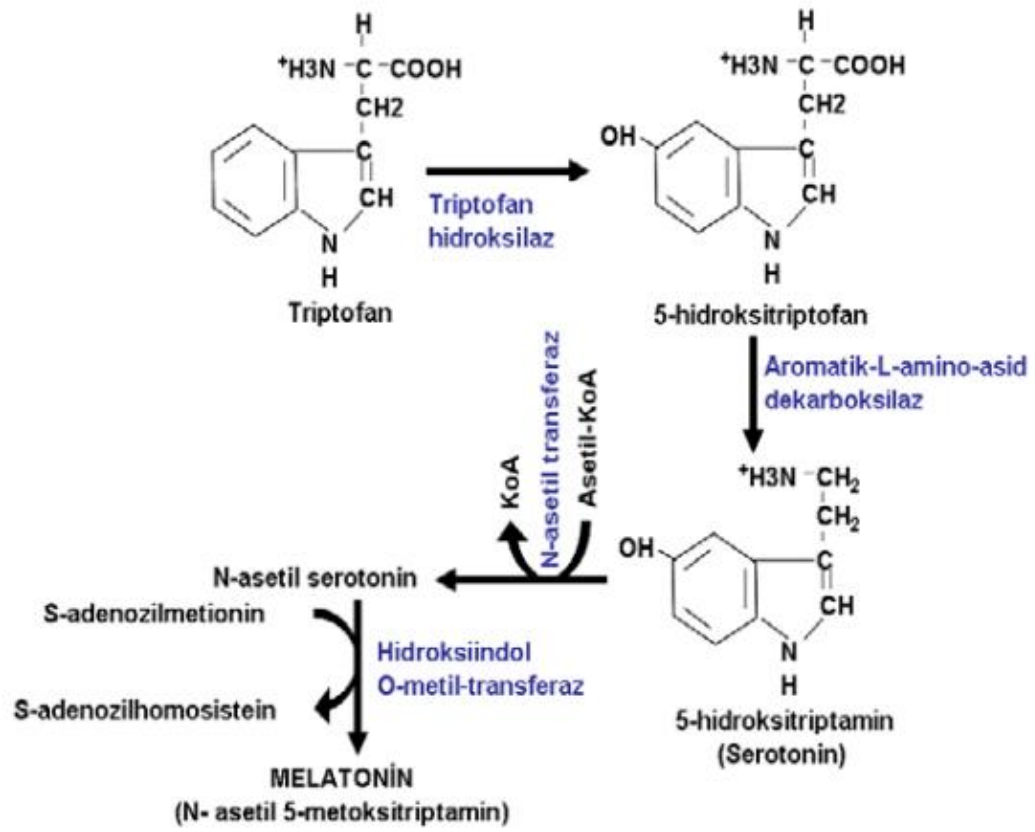
Pineal bezde yapılması ve saliverilmesi karanlık ile uyarılan ışık ile baskılanan melatonin bir seri reaksiyon sonucu oluşur. Karanlık başladıktan sonra, fotoreseptörler, hipotalamusta bulunan memelilerde biyolojik sirkadiyen saat görevi yapan suprakiazmatik çekirdeği uyarır.

Bundan sonra pineal bezin uyarılmasıyla başlayıp Arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) aktivitesini artıran hücre içi Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yapımının artması ile sonuçlanan bir nörohormonal yol izlenir.

Diğer yandan dolaşımdan hücre içine alınan triptofan, enzimatik bir reaksiyonla 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Sonuç olarak serotonin, melatonin yapım hızını düzenleyen AANAT ile reaksiyona girerek melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüşür(67,68).

Pineal bezden başka retina, lakrimal bezler, beynin diğer bölgeleri, bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda bulunan APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinde ve mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücreleri gibi kemik iliği hücrelerinde melatonin sentezlendiği belirtilmiştir(69,70).

Deneyssel diyabet çalışmasında kontrol grubunda yüksek retinal melatonin ve AANAT aktivitesi gözlemlenirken, diyabetik gruplarda bu iki parametrede düşüşler olmuştur. Erken insülin tedavisi ile bu düşüşler önlenmiştir(71).



Şekil 2. Melatonin Biyosentezi(66)

Sentezini takiben, pineal glandda kan-beyin bariyeri olmadığı için, direkt olarak sistemik kan dolaşımına ve serebrospinal sıvı içine karışan melatonin, membran reseptörleri aracılığıyla hedef hücrelerine ulaşır. Aynı zamanda lipofilik özelliğinden dolayı sitozolik ve nükleer bağlanma yerleri de tanımlanmıştır(72-74).

Melatoninin melatonin 1 (Mel 1) ve Melatonin 2 (Mel 2) olmak üzere iki tip reseptörü tanımlanmıştır. Mel1 a,b,c şeklinde üç tipi olan, yüksek affiniteli (pikomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yerleri olarak gösterilirken; Mel 2 de düşük affiniteli (nanomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yerleri olarak tanımlanmıştır. Mel-1a reseptör geni insan kromozomunda 4q35.1 lokalizasyonunda, Mel-1b reseptör geni 11q21-22 bölgesinde kodlanmaktadır, Mel-1c geni ise insanda saptanmamıştır(70).

Memeli hücrelerinde Mel2 reseptörlerinin spesifik dağılımı da henüz tam açıklanamazken Mel1 reseptörleri serebellum ve hipokampus başta olmak üzere suprakiazmatik nükleus (SCN) hipokampus, talamus, preoptik alan, retinanın plexiform tabakası ve serebral korteksin pek çok bölgesinde nöronal yerleşim göstermektedir. Serebral ve kaudal arterlerde hipofizeal pars tuberaliste, over, böbrek ve ince barsaklarda ise nöronal olmayan Mel1 reseptörleri bulunmuştur.

Mel 1 reseptörlerinin aktivasyonu sonuç olarak Cyclic adenosine monophosphate (cAMP, cyclic AMP veya 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate) düzeyinde düşmeye sebep olur. Renal fonksiyon, uyku, sirkadiyan ritim, üreme ve serebral arter kontraktilesinden sorumlu olan Mel1 reseptörleri memeli retinasında Ca^{+2} bağlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda da rol oynar.

Mel2 reseptörlerinin de G proteinleri (guanin nükleotid- bağlayıcı proteinler) ile kenetli olduğu belirtilmişse de Mel1 den farklı olarak Mel2 reseptörlerinin aktivasyonu fosfoinozitol PI (Fosfatidilinozitol 3-kinaze) hidrolizi ile kenetli olduğu ve selektif Mel2 antogonisti uygulamanın bu hidrolizi geri çevirmediği ileri sürülmektedir. Sinyal iletiminde Mel1 reseptörlerine benzer davranış gösteren Mel2 reseptörlerinin fizyolojik önemi tam olarak açıklanmamıştır(75-77).

Melatoninin etkileri; sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi ve vücutta oluşturduğu anabolik fizyolojik etkiler olmak üzere iki ayrılır. İnsanlarda, melatonin sirkadiyen ritmi düzenleyici rolü nedeniyle, özellikle körlerde uyku ritminin düzenlenmesi ve jet lag semptomlarının giderilmesi gibi bazı klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca vücutta, uyku, üreme ve immünite gibi bir çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar(78,79). İnsanda sirkadiyen ritmi kontrol eden başlıca çevresel etken olan aydınlık karanlık döngüsü melatoninin de sentez ve salınımında etkili bir faktördür(80).

Laboratuvarda fotik stimülasyon uygulanan hayvanlarda karanlığın başlamasından 8 saat sonra, erişkin bir insanda 02:00-04:00 saatleri arasında doruk düzeye ulaşmakta ve daha sonra giderek azalmaktadır^{73,79}. Gece ne kadar uzun olursa, melatonin salgılanması o kadar uzun sürdüğü gibi kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti de melatonin salgısını baskılar, bu doz 2500 lux.'tür ve en etkili yeşil ışıktır(81,82). Pineal glanddan salınan melatonin ile ilişkili olan günlük sirkadiyen melatonin ritmi normal birey içerisinde değişmezken, bireyler arasında çok büyük bir değişkenlik gösterir(82).

3.4.1.1. Melatoninin Antioksidan Etkileri

Bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutatyon, vitamin E ve C gibi) daha güçlü serbest radikal süpürücü olarak bilinen melatoninin bu özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır(4).

Fizyolojik şartlarda pek çok indolün yıkımı melatonine benzese de O_2 varlığında, melatoninin pirol halkasının indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) ile enzimatik ya da hemin ile nonenzimatik olarak yıkımının, yüksek reaktiviteye sahip, N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinüramin (AFMK) oluşumuyla sonuçlanması önemlidir. Başka mekanizmalarla da oluşabilen bu metabolit radikal tutucu aktivite gösterir(74,83).

Melatonin hidroksil (HO), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), nitrik oksit (NO), peroksinitrit (ONOO) gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye etmesinin yanında ve bazı prooksidan enzimleri inhibe etmesi sonucu serbest radikal oluşumunu azaltarak da antioksidan sistemi desteklediği öne sürülmektedir. Özellikle organizma için en zararlı radikal olan OH radikalini detoksifiye etmesiyle lipid peroksidasyon reaksiyonunu engelleyen güçlü bir antioksidan olarak gösterilmiştir(84-86).

Literatürde de ksenobiyotik metabolizması aracılığı ile serbest radikal oluşumunu artıran sitokrom p450 enziminin aktivitesini azaltarak serbest radikal oluşumunu azalttığı görülmüştür(74,87). Vücudumuzda sitokrom p450 tarafından metabolize edilen tıpta kullanılan Safrol adı verilen maddenin karaciger üzerindeki toksik etkisinin melatonin verilerek önlenmesi de bu özelliğiyle ilgili olabilir. Melatoninin serbest radikaller üzerinde bu temel etkilerin yanı sıra dolaylı etkileri de vardır(87).

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin, oksidatif stresi baskıladığı diğer bir yol superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-Rd), glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırması olarak belirtilmiştir(74,75).

Fosfolipid tabakanın dış yüzeyine tutunarak radikalleri membrana zarar vermeden detoksifiye etme, hatta çekirdeğe kadar ulaşp DNA'yı oksidatif hasara karşı koruyabilme özelliğine sahiptir(88). Ayrıca adezyon moleküllerinin ve proinflatuvar sitokinlerin sentezini azaltması da oldukça geniş spektruma sahip bir antioksidan olduğu göstermektedir(89).

Melatonin çeşitli organların fonksiyonlarını hücre membranı ve hücrenin nukleusunda serbest radikallere karşı koyarak(73,89) düzenlediğini, doku rejenerasyonu ve hücrel mitotik aktivite üzerine hızlandırıcı etkisi olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur(90-92). Melatonin fizyolojik konsantrasyonlarda nöral ve kardiyovasküler fonksiyonların fizyolojik düzenlenmesinde serebellumda nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini baskılamak suretiyle rol oynadığını bildiren çalışmaların yanında bazı çalışmalarda ise fizyolojik konsantrasyonların üzerinde oluşan non-reseptör aracılı antioksidan etkilerden bahsedilmektedir(93,94).

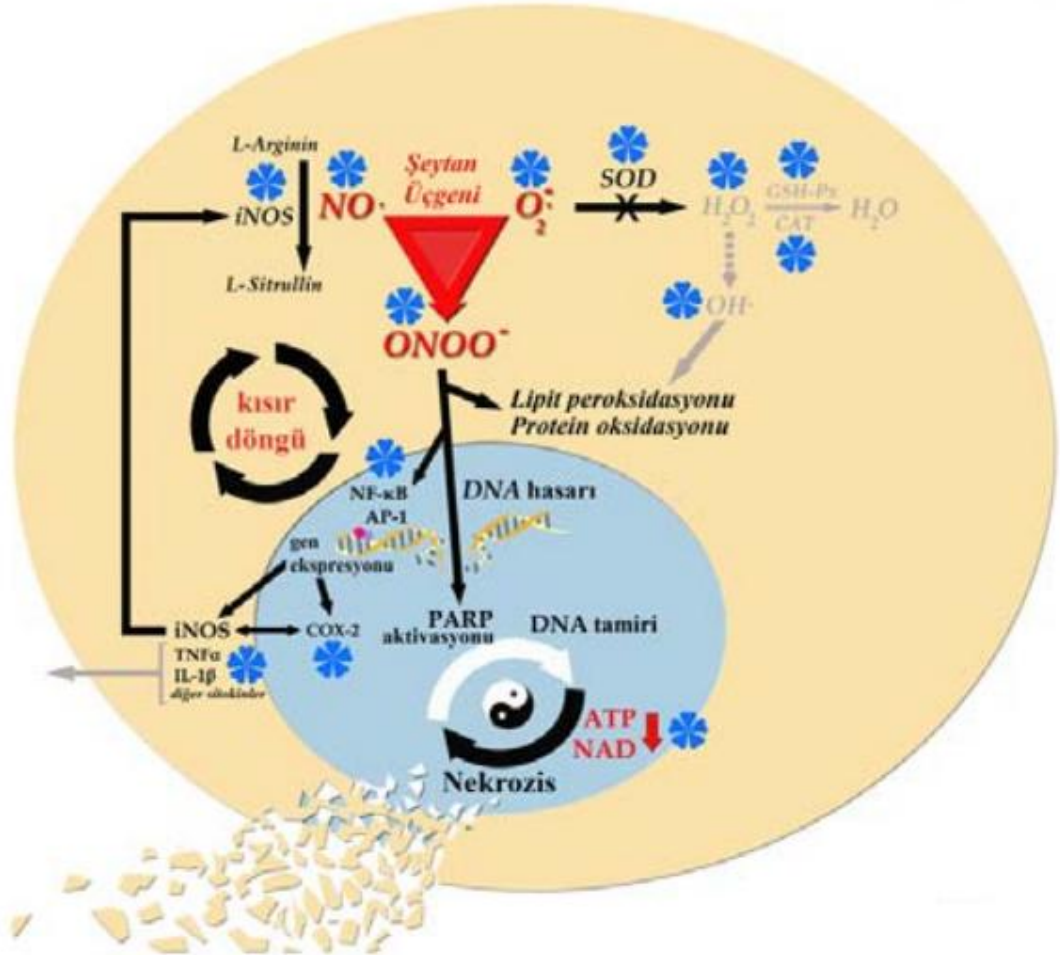
Melatoninin Gastrointestinal (GI) sistemde hem reseptör aracılı ve hem de non-reseptör aracılı etkileri gösterilmiştir. Değişik faktörler ile oluşturulan gastrik mukozal hasarlarda başta OH olmak üzere serbest radikalleri süpürücü etkisiyle melatoninin doza bağımlı olarak ülser indeksini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır(95,96).

Deneyisel nörodejenerasyon, deneyisel epilepsi ve çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iske/reperfüzyon gibi) melatonin verilen gruplarda serbest radikal ve lipid peroksidasyon oluşumunun önemli ölçüde azaldığı ve oluşan oksidan hasarların da düzeldiği bildirilmiştir(97-101). Ayrıca melatoninin iyonize radyasyon ve güçlü egzersiz gibi oksidatif strese yol açan faktörlerin ortaya çıkardığı toksik etkileri de azalttığı ileri sürülmüştür(102). 1978'de Meme kanserinin melatonin eksikliği ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüş ve bunun üzerine kanser hastalarındaki melatonin sekresyonunu belirlemek için bir çok klinik çalışma yapılmıştır(103). Pineal bez ve melatoninin bazı insan hücre türlerinde anti-tümör etkilerinin gösterilmesi ile kanseri önleme özelliğinin olabileceğini düşündürmektedir(104).

Melatoninin kanser hücrelerinin üremesinde inhibisyona yol açması ve hastanın immunitisini güçlendirmesi yoluyla kanserin ilerlemesi durdurulabileceğini gösteren çalışmalar kanserin tedavisi açısından çok önemlidir(73,105). Normal dokuların korunabilmesi tümör kontrolünü arttırabildiğinden tümörlü farelerde melatonin uygulamasının kan hücrelerini kemoterapötik ilaçların toksik etkilerinden koruması, tedavi sürecini kolaylaştırması açısından göz önünde bulundurulmalıdır(106). Buna ilaveten, melatoninin antikaşetik etkisi, trombopoietik aktivite ve kemoterapötik ajanlara bağlı olarak meydana gelen diğer bazı yan etkileri azalttığını bildiren çalışmaların olması da kanser hastalarında palyatif tedavide faydalı olabileceğini göstermektedir(105,107).

Kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını kontroller seviyesine indirmese de, hafiflettiği bildirilmiş. Bu yüzden melatoninin, diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyebileceği veya bulguları iyileştirebileceği düşünülmektedir(108).

Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu bildiren çalışmalar diyabet komplikasyonları açısından da melatoninin önemini düşündürmektedir⁴⁴. Antioksidan özelliğinin yanında çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile, melatoninin toksik bir etki göstermemesi de melatoninin diğer antioksidanlardan üstün kılar(89).



Şekil 3. Melatoninin antioksidan etkileri(66)

(Mavi renk ile belirtilen yonca işaretleri Melatoninin etki ettiği fonksiyonları göstermektedir.)

3.4.1.2. Melatoninin Diğer Etkileri

Melatonin beyin fonksiyonları üzerinde depresif bir etki gösterdiği saptanmış olup analjezik etkisi de ileri sürülmektedir(73,109). Yapılan bir çalışmada migren baş ağrısında hastalarında idrar melatonin düzeyleri düşük bulunmuş ve migren ve pineal disfonksiyonu arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür(110).

Melatoninin osteoblastik aktiviteyi stimüle ettiğini gösteren deneysel çalışmalar yapılmıştır. Osteoporoz tiplerinden senil osteoporozda, yaşlılarda pineal kalsifikasyon oluşması buna bağlı olarak serum melatonin düzeyinde bir düşmenin ortaya çıkması osteoblastik aktiviteyi azaltmış olabilir(111). Osteoklastik aktivitenin arttığı postmenapozal osteoporozun sebebi olarak da serum melatonin düzeyindeki düşüş gösterilmiştir(112). Bunların dışında hormonların osteoporozla ilişkisi göz önünde tutularak ovariektomili sıçanlara kemik kaybını inceleyen bir çalışmada melatonin uygulamasının olumlu etkileri gösterilmiştir(113).

Araştırmalar melatonin sekresyonunun baskılanmasının serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürdüğünü melatonin uygulamasının ise arttırdığı göstermiştir. İmmun güçlendirici etkiye sahip kemik iliği hücrelerinde yüksek miktarda melatonin saptanmıştır(111). Hem hayvanlarda hem de insanlarda, eksojen melatonin uygulamasının hipotermi oluşturduğu ve bu yolla metabolizmanın yavaşlatılabileceği bildirilmiştir(114).

3.4.1.3. Melatoninin ve Diyabet

Pineal bezin temel hormonu olan melatoninin güçlü bir antioksidan olması, diğer antioksidanlardan farklı ve üstün özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor(115). Melatonin, molekül boyutunun küçük olmasından ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir(99). Melatonin bu özellikleriyle diyabette oluşan oksijen radikallerini detoksifiye eden hepatik

antioksidatif savunma sistem enzim aktivitesini yükselterek, STZ'nin neden olduğu diyabette, karaciğerin histolojik yapısını koruyabilir(116).

Yapılan bir çalışmada Melatonin reseptörlerinin insan ve ratlarda temel olarak suprachiasmatic nukleusta bulunduğu belirtilmiştir. Melatoninin hızlı tirozin fosforilasyonu sağladığı ve hipotalamik suprakiazmatik bölgede insülin reseptörlerini aktive ettiği ileri sürülmüştür(117). Melatoninin rol oynadığı intracellüler depolardan kalsiyum salınımını arttıran bir yolakla da insülin salgısının arttığı belirtilmiştir(118).

İnsülin-melatonin arasında zıt ilişki savunan çalışmalar da yapılmıştır(119-121). Rs10830963 genotipinin taşıyıcılarında pankreatic adacıklarda bulunan Mel 1b mRNA seviyelerinde artış görülmüş ve bunun insülin salgısıyla ters orantılı olduğunu belirtilmiştir(122).

Melatonin hem oksijen süpürücü olması hem de endojen antioksidan sistemi stimüle etmesi, diyabetin radikaller aracılı böbrek hasarında etkili bir koruyucu olabileceğini düşündürmektedir(115). STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, sıçan böbreklerinde meydana gelen histolojik değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, melatoninin kan glikoz seviyesini önemli derecede düzelttiği ve kronik melatonin uygulamasının diyabetin sıçanlarda neden olduğu böbrek hasarını azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada melatoninin etkisini otonom sinir sistemi yoluyla kan glikozunu düzenleyen hipotalamik SCN üzerinden yaptığını belirtmesi bu çalışmayı destekler niteliktedir. Bu görüş SCN'de yüksek seviyede melatonin reseptörü tespit edildiği ve SCN'nin melatoninin aktifleştirdiği anti-hiperglisemik bir alan olabileceğini şeklinde savunulmuştur(6).

Bu çalışmalara karşın, yapılan bir çalışmada melatonin kan glikoz seviyesinde belirgin bir değişiklik yapmazken antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi azalttığı ve sonucunda diyabetik böbrek hasarını azalttığı fikrine varılmıştır(123).

Böbrek gibi bazı organ ve dokularda glikoz girişı insüline bağımlı değildir ve kan glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde normalde aktif olmayan aldoz redüktaz yolu işlemeye başlar. Bu yolun son ürünü olan sorbitol plazma membranından diffüze olamaz, hücre içinde birikir hücre membran bütünlüğünü bozar ve osmotik etki yaparak hücrenin su alıp şişmesine neden olur. Osmotik basıncın artması da morfolojik ve fonksiyonel yapı değişikliklerini de beraberinde getirir. Melatoninin diyabetle ortaya çıkan hidropik değişiklikleri önlemesi, onun hücre membranını stabilize etme ve yüksek lipofilikliği sayesinde hücrenin tüm komponentlerini hasardan koruyabilme özelliği ile ilgili olabilir(124,125).

Diyabet böbrekte iskemi reperfüzyon yaralanmasına yakınlığı arttırır. Reaktif oksijen türleri ve karaciğer hastalıkları IR yaralanmasıyla ilişkilidir. IR hasarı, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle karaciğer hasarı yaratır. Diabetik ratlarda melatonin antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak IR sonucu oluşan karaciğer hasarını, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltmıştır(126,127).

Diyabet tedavisinde N-acetylcysteine (NAC) ve melatoninin karşılaştıran bir çalışmada, tavşanlara 1 mg / kg melatonin 10 mg / kg NAC 3 hafta boyunca uygulanmış. Glutasyon enzim aktivitelerindeki artış, antioksidan etkiler ve böbrek koruyucu etkisi yönünden melatonin daha etkili bulunuyor. Fakat NAC ve melatoninin diyabetik hiperglisemiye iyileştirmemiştir(127,128).

Andersson yaptığı bir hücre kültür çalışmasında melatoninin, STZ'nin hücre içinde oluşturduğu serbest radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip olduğu, glikoz metabolizmasındaki anormalliğe ve insülin sekresyonunun inhibisyonuna karşı koyduğu ortaya konmuştur. DNA polimeraz aktivitesine etki ederek ve NAD seviyelerini arttırarak nekrozu önlediğini ve beta hücre hasarını takiben iyileşme sürecini de hızlandırdığını bildirmiştir(129).

Bunu destekleyen başka bir çalışmada Melatoninin Beta hücrelerini koruması ve insülin uyarımını arttırması gibi terapatik etkilerini de oksidatif stresi azaltarak ve beta hücre bütünlüğünü koruyarak gösterdiği belirtilmiştir(7).

Dört hafta boyunca sularına 1 mg/kg melatonin eklenen ratlarda su içme süresinde kısalma saptanmış, bu da vazopressini azaltma etkisine bağlanmıştır. Bu gibi davranış değişikliklerinde de melatoninin etkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca melatonin verilen grupta karaciğer glikojen düzeyi artmış bu melatoninin NO oluşumunu engellemesi ile ilişkilendirilmiştir. Kan glikoz düzeyinde belirgin düşüş olmamasının ise dozdan veya melatoninin beta hücre hasarı oluştuktan sonra verilmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir(8). Diyabette oksidatif stresin artması testis disfonksiyonuna da sebep olduğu 5 gün 10 mg/kg melatonin uygulaması ile diyabetik ratlarda testicular hasarı azaltmada faydalı olduğu savunulmuştur(130). Akut yüzme egzersizinin diyabetik sıçanların kemik dokusunda yol açtığı lipid peroksidasyonunun melatonin uygulamasıyla önlenebileceği gösterilmiştir(131).

Katalaz (CAT) peroksidaz (POD) ve glutatyon redüktaz (GRD) enzim aktiviteleri üzerine melatoninin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, melatonin enjeksiyonundan sonra 1,3 ve 5'inci saatlerde farklı etkilerin görüldüğü 1. saat sonunda enzim aktivitelerinde en fazla artış olduğu MDA seviyelerinin saate bağlı olmadığı ama lipid peroksidasyonunun 5. saat sonunda azaldığı görülmüştür(132).

Yapılan bir çalışmada Melatoninin diyabet ve oksidatif strese etkilerini ölçmek için plazma ve üriner glikoz seviyeleri, total kolesterol, glikozlanmış hemoglobin, fruktoz, lipid peroksidasyonu (MDA- malondialdehid) ve GSH düzeylerine bakıldı. Melatonin 100 mikrog/gün veya 200 mikrog/gün intraperitoneal verilmiştir. Glikozlanmış hemoglobin düzeyi diyabetli olmayanlarda melatoninin iki dozuyla da azalmış, Diyabetik ratlarda ise 200 dozu ile ancak engellenebilmiştir. Fruktoz miktarı diyabetlilerde artarken melatonin verilenlerde %37 azaldığı görülmüş. Melatoninle total kolesterol ve trigliserit düzeyleri azalırken HDL-colesterol düzeyinde artışa neden olmuştur. Diyabetlilerde yüksek MDA seviyeleri ölçülürken ve GSH tükenmişken, melatoninle bunlar geri döndürülebilmıştır(133).

Diyabetli yaşlılarda diğer yaşlılara göre sabah melatonin seviyelerinde belirgin bir düşüş saptanmıştır. Bu yolun yaşlılarda diyabet oluşumuyla ilgili olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Elli beş kişiyle yapılan bir çalışmada uykudan önce 1 ay boyunca oral alınan 5 mg melatonin sabah kanlarında eritrosit MDA seviyesinde belirgin düşüşe eritrosit SOD aktivitesinde artışa neden olmuş ama nitrat seviyesine etkisi olmamıştır(134).

STZ ile oluşturulan diyabet modelinde TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances-lipid peroksidasyon markırı) ve plasma total sialic asitin (glikoproteinlerin ve glikolipidlerin yapısında bulunan ve hücre membranının önemli bir komponenti) arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu modele melatoninin uygulamasının ise hücresel DNA hasarı ve membran lipid hasarını azaltmada faydalı olduğu kan glikoz seviyesini antioksidan mekanizmalarla azalttığı sonucuna varılmıştır(135).

STZ ile diyabet oluşturulup 6 hafta süre ile ratlara melatonin verilen bir çalışmada MDA seviyeleri kontrol grubuyla neredeyse aynı diyabetli gruptan az bulunmuş, GSH, GSH-PX ve SOD düzeyleri melatoninle tedavi edilen grupta diyabetli gruba göre düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre melatoninin lipid peroksidasyonunu önlediği, serbest radikal oluşumunu azalttığı, antioksidanlar ve ilgili enzimleri kan glikoz seviyelerini değiştirmeden arttırdığı belirtilmiştir(7,136).

Çalışmalar melatoninin diyabet komplikasyonlarına yönelik önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Mevcut hipotezler diyabetin prelinik ve klinik komplikasyonlarına yönelik, farklı dozlarda yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

3.4.2. Luzindol ve Fizyolojik Etkileri

MT1 ve MT2 reseptör antagonisti olarak görev yapan luzindol, N-acetyl-2-benzyltryptamine yapısındadır. Seçici olarak MT2 reseptörüne etkisi MT1 reseptörüne göre 25 kat daha fazladır. Luzindol melatonin aracılı cAMP üretimini engelleyerek etki gösterir. Melatonin aracılı antinosisepsiyonu antogonize eder. Yapılan çalışmalarda melatoninin serbest radikal engelleyici ve kansere karşı koruyucu özelliğini azalttığını göstermiştir(137).

Melatonin hormonuna özgü reseptörler hücredeki etkinliğini G proteini aracılığıyla gerçekleştirir. Melatonin reseptörleri ayrıca mide-bağırsak kanalı, gonadlar, bobrek ve kan damarlarında da bulunur. Ratlarda melatonin reseptörlerine T ve B lenfositlerde rastlanılırken, insan T lenfositlerinde de melatonin reseptörlerinin varlığı bildirilmiştir(138,139).

İmmun fonksiyonun güçlenmesinde MT2 reseptörünün önemli rol oynadığı bildirilmektedir(140-142). Bircok türde fotoperiyot ve melatonin, lenfosit proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır. Aydınlik dönemin kısa olduğu gunlerde farelerde lenfosit proliferasyonu artar. Farelere dışardan melatonin uygulaması da aynı etkiyi gösterir(143). Hamsterlerin kullanıldığı bir çalışmada melatoninin immün hücre fonksiyonunu doğrudan lenfositler üzerinden etkilediği gösterilmiştir. Melatonin bu etkisini MT2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir(144).

Fare kemik iliğinde B lenfositlerin oluşması sırasında melatoninin apoptozisi engellediği bildirilmektedir(145). Antikor uretimi de melatonin uygulamasından etkilenmektedir. Luzindol (MT2 reseptör antagonisti) uygulanan fareler, bu maddenin uygulanmadığı farelere göre daha düşük düzeyde IgG uretmişlerdir(140). Farelerde melatoninin farmakolojik olarak inhibe edilmesi, koyun alyuvarlarına karşı oluşan antikor yanıtını azaltmıştır(146).

Sağlıklı genc insanlar üzerinde yapılan çalışmada günlük 10 mg dozundaki melatoninin 10 gun sureyle ağızdan verilmesiyle tukurukteki IgA seviyesinin onemli derecede yukseldiği belirtilmektedir. Ust solunum yolu enfeksiyonlarında tükürükteki IgA'nın etkisi düşünulduğunde bu bulgu oldukça onemlidir(147).

3.5. KARBONHİTRAT METABOLİZMASI

Karbonhidrat metabolizmasının merkezinde bulunan glikoz, vücutta karbonhidrat olmayan bazı bileşiklerden sentez edilebilmektedir. Ayrıca insanda fruktoz, galaktoz, ksiloz ve metabolik olaylar için gerekli tüm şekerler glikozdan sentez edilebilirler.

Vücutta farklı hücrelerde glikozun transportunda rol oynayan taşıyıcılar bulunmaktadır. Bu taşıyıcılar, hücrenin plazma membranında bulunur ve GLUT 1'den GLUT 5'e kadar numaralandırılmışlardır.

GLUT-1, kırmızı kan hücreleri, beyin, böbrek, kolon ve plasentada bulunur;

GLUT-2, karaciğer, pankreatik β -hücreleri, ince barsakların basolateral yüzünde bulunur;

GLUT-3, nöronlar, plasenta, testiste bulunur;

GLUT-4, adipoz doku, iskelet kasları ve kalpte bulunur;
(İnsüline bağlı glikoz tutulumunda görev alır.)

GLUT-5, ince barsaklar, testis, sperm, böbrek, iskelet kasları, adipoz dokuda ve düşük düzeyde beyinde bulunur; fruktoz ve glikoz taşınmasında rol oynar.

Kan şekeri denilince sıklıkla kan glikoz düzeyi anlaşılır ki vücutta bazı olaylar kan glikoz düzeyini düşürücü yönde etkili olurken bazı olaylar kan glikoz düzeyini yükseltici yönde etkili olur ve bu olaylar arasındaki denge ile kan glikoz düzeyi ayarlanmaktadır. Kan glikoz düzeyini düşürücü yönde etkili olan olaylar ile kan glikoz düzeyini yükseltici yönde etkili olan olaylar karbonhidrat metabolizmasını oluştururlar(148-150).

Kan glikoz düzeyini düşürücü yönde etkili olan, glikozun kullanılmasıyla ilgili olaylar şunlardır:

- 1) Glikoliz; glikozun anaerobik koşullarda yıkılımı.
- 2) Glikozun indirekt oksidasyonu; glikozun aerobik koşullarda glikoliz ve sitrik asit döngüsüyle yıkılımı.
- 3) Glikozun direkt oksidasyonu; glikozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı.
- 4) Glikozun glukuronik asit yolunda yıkılımı.
- 5) Glikojenez; glikozun glikojene dönüşümü.
- 6) Liponeojenez; glikozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü.
- 7) Glikozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu.

Kan glikoz düzeyinin böbrek eşiği olan % 160-180 mg'ı aştığı durumlarda idrarla glikoz atılımı (glikozüri) de kan glikoz düzeyini düşürücü yönde etkili olur ki diyabet tanısında önemlidir.

Kan glikoz düzeyini yükseltici yönde etkili olan, kana glikoz sağlanmasıyla ilgili olaylar şunlardır:

- 1) Diyetle karbonhidrat alınması.
- 2) Glikojenoliz; glikojenin parçalanması.
- 3) Glikoneojenez; karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz yapılması.

3.5.1. Glikoliz

Glikoliz, glikozun anaerobik koşullarda pirüvat üzerinden laktata dönüştüğü reaksiyonlar dizisi olarak tanımlanır. Esasen glikozdan pirüvat oluşuncaya kadar ki reaksiyonlar anaerobik ve aerobik koşullarda aynıdır ve bu olaylar dizisi de glikoliz olarak bilinir; pirüvattan sonraki olaylar ayrıca incelenir.

Glikoliz, altı karbonlu glikozun, on basamakta iki molekül üç karbonlu pirüvata yıkılması olayıdır. Glikoliz, hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir; glikoliz enzimlerinin çoğu hücrenin sitozolünde bulunur. Glikolizin ilk beş basamağı hazırlık fazı, sonraki beş basamağı ise sonuç fazı olarak ayrımlanabilir.

Glikolizin hazırlık fazında iki molekül ATP kullanılarak glikoz molekülü kullanıma hazırlanır ve üç karbonlu iki ara ürüne dönüştürülür ki metabolize olan bütün heksozlarda karbon zinciri genel olarak gliseraldehit-3-fosfat haline dönüştürülür. Glikolizin sonuç fazında dört molekül ADP'den dört molekül ATP oluşur; hazırlık fazında iki molekül ATP kullanıldığından glikolize uğrayan her glikoz molekülü için enerji kazancı net iki molekül ATP'dir; ayrıca her glikoz molekülü için iki molekül NADH oluşur. Retina, eritrositler, bazı beyin hücreleri ve kıkırdak dokusunda glikoliz, ATP üretilmesinde kullanılan tek yoldur.

1) Glikolizin ilk reaksiyonunda glikoz, glikoz-6-fosfata dönüşmek üzere C-6'da fosfatlanarak sonraki reaksiyonlar için hazırlanır; fosfat donörü ATP'dir. Bu reaksiyon, glikolizde ATP kullanan iki reaksiyondan biridir. Heksokinaz tarafından katalizlenir, intrasellüler şartlar altında irreversibldir. Heksokinaz, yalnızca D-glikozun fosforilasyonunu değil, aynı zamanda D-fruktoz, D-galaktoz ve D-mannoz gibi diğer bazı yaygın heksozların fosforilasyonunu da katalizler. Heksokinaz, aktivitesi için diğer birçok kinazlar gibi Mg^{2+} gerektirir; enzimin gerçek substratı ATP^{4-} değil, $MgATP^{2-}$ kompleksidir. Heksokinaz, bütün hücre tiplerinde her zaman bulunur. Hepatositler aynı zamanda "heksokinaz D" veya "glikokinaz" olarak adlandırılan bir heksokinaz içerirler ki bu, glikoz için daha spesifiktir; fakat glikoliz olayında rol almaz, glikojenez olayı ile ilgilidir. İnsülin, glikokinaz konsantrasyonunu artırır. Heksokinaz, ürünü olan glikoz-6-fosfat tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Memelilerde glikolizin hızı, heksokinazın aktivitesi ile kontrol edilir; heksokinaz, düzenleyici bir enzimdir.

2) Glikoz-6-fosfatın fruktoz-6-fosfata reverzibl izomerizasyonunu fosfoheksoz izomeraz (fosfoglikoz izomeraz), katalizler. Fosfoheksoz izomeraz, Mg^{2+} gerektirir; glikoz-6-fosfat ve fruktoz-6-fosfat için spesifiktir.

3) Fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-bisfosfata fosforilasyonunu, fosfofruktokinaz-1 katalizler; fosfat grubu donörü ATP'dir. Bu reaksiyon, glikolizde ATP kullanan iki reaksiyondan ikincisidir; hücresel şartlar altında esas olarak geridönüşümsüzdür. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-6-fosfattan fruktoz-2,6-bisfosfat oluşumunu katalize eden fosfofruktokinaz-2 (PFK-2)'den ayrılır.

Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), heksokinaz gibi, düzenleyici bir enzimdir; glikolizde en önemli düzenleme noktasında bulunur; glikolizin en önemli düzenleyici enzimidir. PFK-1 aktivitesi, hücrede ATP azaldığında veya ATP'nin yıkılım ürünleri ADP ve özellikle AMP aşırı biriktiğinde artar; hücrede bol miktarda ATP bulunduğunda ve ATP yağ asitleri gibi yakıtlardan bolca sağlandığında ise azalır. Yüksek sitrat konsantrasyonu da ATP'nin inhibitör etkisini artırır. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-2,6-bisfosfat tarafından aktive edilir.

4) Fruktoz-1,6-bisfosfat, fruktoz-1,6-bisfosfat aldolaz (aldolaz) tarafından katalizlenen bir reverzibl aldol kondensasyon reaksiyonunda iki farklı trioz fosfata yıkılır; bir aldoz olan gliseraldehit-3-fosfat ile bir ketoz olan dihidroksiaseton fosfat oluşturur. İki tip aldolaz vardır: Birinci tip aldolaz olan hayvansal aldolazlar, metal iyonlarına gereksinim duymazlar, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tarafından inaktive edilmezler, sodyum borhidrid (NaBH_4) tarafından inaktive edilirler; ikinci tip aldolazlar olan bakteri ve mantar aldolazlar ise aktiviteleri için Zn^{2+} gerektirirler, EDTA tarafından inaktive edilirler, sodyum borhidrid (NaBH_4) tarafından inaktive edilmezler.

Aldolaz vasıtasıyla oluşturulan iki trioz fosfattan yalnızca gliseraldehit-3-fosfat glikolizin sonraki reaksiyonlarında yıkılabilir; diğer trioz fosfat olan dihidroksiaseton fosfat, hızla ve reversibl olarak gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür.

5) Dihidroksiaseton fosfat ile gliseraldehit-3-fosfatın karşılıklı dönüşümlerini trioz fosfat izomeras katalizler. Bu reaksiyonla glikolizin hazırlık fazı tamamlanmış olur. D-fruktoz, D-galaktoz ve D-mannoz gibi diğer heksozlar da gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülebilirler. Aldolaz ve trioz fosfat izomeras reaksiyonlarının son ürünü iki molekül gliseraldehit-3-fosfattır ki gliseraldehit-3-fosfatın üç karbonundan her biri glikozun iki spesifik karbonunun birinden türer.

6) Glikolizin ATP'nin olduğu sonuç fazının ilk basamağı, gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-bisfosfogliserata oksidasyonudur; reaksiyonu, gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz katalizler. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz reaksiyonunda hidrojen akseptörü, nikotinamid adenin dinükleotidin oksitlenmiş şekli olan NAD^+ koenzimidir. NAD^+ 'in indirgenmesi, bir hidrid iyonunun (:H^-) gliseraldehit-3-fosfatın aldehit grubundan NAD^+ 'in nikotinamid halkasına enzimatik transferi suretiyle olur ve sonuçta indirgenmiş koenzim olan NADH oluşur; substrat molekülünün diğer hidrojen atomu, çözeltide H^+ olarak ortaya çıkar. Gliseraldehit-3-fosfatın oksitlenmesi, substratın enzime kovalent olarak bağlı olduğu ara ürünler oluşumu ile ilgilidir.

Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz, iyodoasetat vasıtasıyla inhibe edilir. Glikoliz için gerekli NAD^+ , hücrede sınırlı miktarda bulunur; glikolizin sürmesi için gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-bisfosfogliseraata oksidasyonu sırasında oluşan NADH , tekrar NAD^+ haline okside edilmelidir ki NAD^+ 'in yeniden oluşması, pirüvatın anaerobik şartlarda laktata veya etanole dönüşümü sırasında gerçekleşir.

7) 1,3-bisfosfogliseraatın karboksil grubundaki yüksek enerjili fosfat grubu, ATP ve 3-fosfogliseraat oluşturmak üzere ADP'ye transfer edilir; reaksiyonu fosfogliseraat kinaz katalizler. İnorganik fosforun (Pi), 1,3-bisfosfogliseraat gibi bir substrat aracılığıyla ADP'ye transferi vasıtasıyla ATP oluşması, substrat basamağında fosforilasyon olarak adlandırılır.

8) 3-fosfogliseraat, 2-fosfogliseraata dönüştürülür; reaksiyonu fosfogliseraat mutaz katalizler. Bu reaksiyon sırasında fosfat grubunun, gliseratın C-3 ve C-2 atomları arasında reversibl yer değiştirmesi olur; reaksiyon için Mg^{2+} gereklidir. 3-fosfogliseraatın, 2-fosfogliseraata dönüştürülmesi, iki basamakta gerçekleşir: Önce enzimin aktif yerindeki histidin (His) kalıntısına bağlı olan bir fosfat grubu, 3-fosfogliseraatın C-2 atomundaki hidroksil grubuna transfer edilir ve 2,3-bisfosfogliseraat (2,3-BPG) oluşur.

Daha sonra 2,3-bisfosfogliseraatın C-3 atomundaki fosfat, enzimin aynı histidin kalıntısına transfer edilir; 2-fosfogliseraat oluşurken fosforile enzim yeniden ortaya çıkar. Enzimin başlangıçta fosforillenmesi, 2,3-bisfosfogliseraattan fosfat transferi vasıtasıyla olur. 2,3-bisfosfogliseraat, bir kofaktör olarak işlev görür; katalitik döngüyü başlatmak için küçük miktarlarda gereklidir; döngü vasıtasıyla devamlı olarak rejenere edilir.

9) 2-fosfogliseratın yüksek fosfat grubu transfer potansiyeli olan fosfoenolpirüvata (PEP) dehidrasyonu, enolaz vasıtasıyla katalizlenir. Enolaz, florür ile inhibe olur; bu nedenle kan glikozunu tayin etmeden önce glikoliz engellenmek istendiğinde sodyum florür kullanılır. Fosfoenolpirüvat, N-asetilmannozamin ile birlikte, glikoproteinlerin, gangliozidlerin ve glikozaminoglikanların oligosakkaritlerinin uç noktasını oluşturan sialik asitin (N-asetilnöraminik asit, NANA) karbon ve azotlarının ön maddesidir.

10) Glikolizin son basamağında fosfoenolpirüvattaki fosfat grubu ADP'ye transfer edilir; ATP ile pirüvat oluşur; reaksiyonu pirüvat kinaz katalizler. Bu reaksiyon da bir substrat basamağında fosforilasyon reaksiyonudur. Fosfoenolpirüvattan oluşan pirüvat, önce enol formunda ortaya çıkar. Enol formdaki pirüvat, hızlı ve nonenzimatik olarak keto forma tautomerize edilir; pH 7'de keto form baskındır.

Pirüvat kinaz reaksiyonu, intrasellüler şartlar altında irreversibldir. Pirüvat kinaz, K^+ ile Mg^{2+} veya Mn^{2+} gerektirir. ATP'nin yüksek konsantrasyonu, pirüvat kinazı allosterik olarak inhibe eder. Pirüvat kinaz, aynı zamanda sitrik asit döngüsü için önemli yakıt olan asetil-CoA ve uzun zincirli yağ asitleri ve alanin tarafından da inhibe edilir. Pirüvat kinaz, fosforilasyon sonucunda inhibe olur ki glukagon ve epinefrin, cAMP'ı artırır, bu da protein kinaz A'yı aktive ederek fosforilasyonu hızlandırır ve sonuçta pirüvat kinaz inhibe olur. Fruktoz-1,6-bisfosfat ise pirüvat kinazı aktive eder.

Glikolizin hızında gerekli düzenleme, fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) ve pirüvat kinaz enzimlerinin düzenlenmesi vasıtasıyla başılır. Her iki enzim, ATP üretilmesi ve tüketilmesi arasındaki hücresel dengeyi yansıtan bazı anahtar metabolitlerin konsantrasyonlarındaki değişmelerle allosterik olarak düzenlenirler. PFK-1 aktivitesi, hücrede ATP azaldığında veya ATP'nin yıkılım ürünleri ADP ve özellikle AMP aşırı biriktiğinde artar; hücrede bol miktarda ATP bulunduğunda ve ATP yağ asitleri gibi yakıtlardan bolca sağlandığında ise azalır.

Yüksek sitrat konsantrasyonu da ATP'nin inhibitör etkisini artırır. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-2,6-bisfosfat tarafından aktive edilir. Pirüvat kinaz, yüksek konsantrasyonda ATP tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Pirüvat kinaz, aynı zamanda sitrik asit döngüsü için önemli yakıt olan asetil-CoA ve uzun zincirli yağ asitleri ve alanin tarafından da inhibe edilir. Pirüvat kinaz, fosforilasyon sonucunda inhibe olur ki glukagon ve epinefrin, cAMP'ı artırır, bu da protein kinaz A'yı aktive ederek fosforilasyonu hızlandırır ve sonuçta pirüvat kinazın inhibe olmasıyla glikoliz yavaşlar. Fruktoz-1,6-bisfosfat ise pirüvat kinazı aktive eder.

Pirüvatın anaerobik ve aerobik şartlarda akıbeti Glikoliz vasıtasıyla oluşan pirüvatın akıbeti için üç alternatif katabolik yol vardır. Glikoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik organizmalar veya dokularda aerobik şartlar altında, elektronlarının mitokondriyal solunum (oksidatif fosforilasyon) sürecinde O₂'ye geçmesi suretiyle yeniden NAD⁺ haline oksitlenir.

Ancak çok aktif iskelet kasları, su altı bitkileri ve laktat kullanan bakterilerde olduğu gibi anaerobik şartlar altında glikoliz yoluyla oluşan NADH, O₂ vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenemez. Glikolizin devamı için NAD⁺ gerekli olduğundan, oluşan NADH, bir başka reaksiyon vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenmelidir ki bu reaksiyonlardan biri laktat dehidrojenaz (LD, LDH) enzimi tarafından katalizlenir ve pirüvat, laktata indirgenir. Esasen hayvansal dokularda glikolizin amacı, organizmaya gerekli olan kimyasal enerjiyi ve ATP'yi, glikozun özellikle oksijen gerektirmeyen kısa bir yoldan yıkılması suretiyle sağlamaktır.

Eğer solunum artmaksızın birdenbire ve şiddetli bir kas çalışması olursa, bu durumda ortaya çıkan şiddetli enerji gereksinimi glikoliz yoluyla karşılanır; aşırı laktik asit oluşur, dokularda ve kanda laktik asit artar ki ağır egzersiz sonucu kaslarda kramp meydana gelmesinin nedeni, glikoliz sonucu aşırı laktik asit oluşmasıdır. Memeli kaslarında egzersiz sırasında oluşan laktat, kan yoluyla kas hücrelerinden karaciğere taşınır ve hepatik laktat dehidrojenaz etkisiyle pirüvata

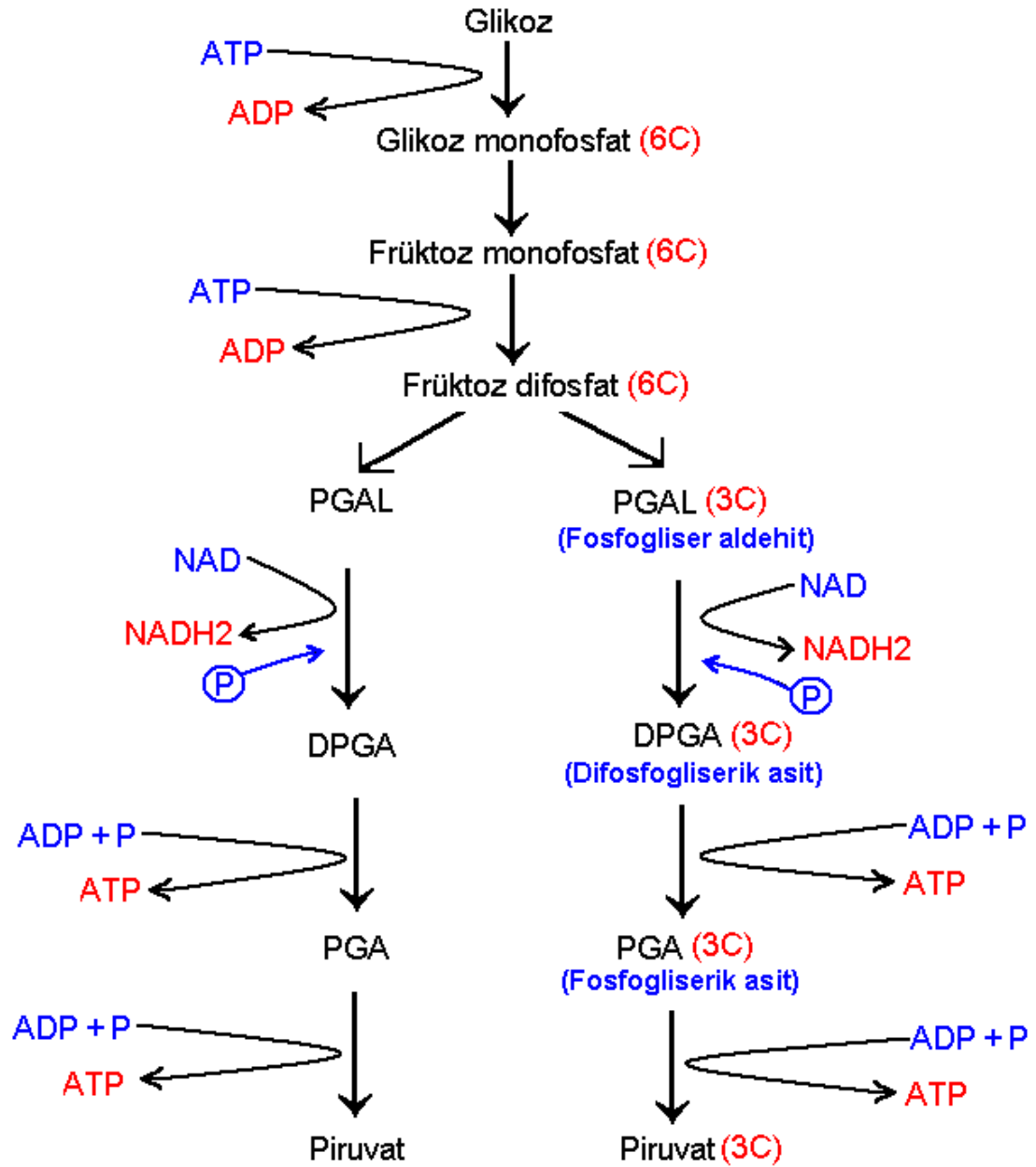
dönüştürülür. Pirüvat da glikoneojenez yoluyla tekrar glikoza dönüştürülebilir. Glukozun ekstrahepatik dokularda laktata dönüşmesinin ardından laktatın karaciğerde tekrar glikoza dönüşmesi Cori döngüsü olarak bilinir.

Embriyon dokusu ve habis urlar gibi çabuk gelişen bazı dokularda, retina, böbrek medüllası, beyinin bir bölümü, omurilik, bağırsak mukozası gibi bazı organ ve sistemlerde, oksijenin yeterli olduğu aerobik koşullarda da glikoliz olur. Retina dokusu, eritrositler, bazı beyin hücreleri ve kıkırdak dokusunda enerji elde etmek için yalnızca glikolizden yararlanır. Maya ve diğer mikroorganizmalar glikozu laktattan daha çok etanol ve CO₂'e fermente ederler. Alkol fermentasyon olarak adlandırılan bu olay sırasında glikoz, glikoliz yoluyla pirüvata dönüştürülür; pirüvat da iki basamaklı bir süreçte etanol ve CO₂'e dönüştürülür.

Pirüvatın etanol ve CO₂'e dönüştürülmesi sürecinin ilk basamağı pirüvat dekarboksilaz tarafından katalizlenir ve pirüvattan asetaldehit oluşturulur; ikinci basamakta ise asetaldehit, NADH gerektiren alkol dehidrojenaz enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonda etanole dönüştürülür.

Bazı spesifik mikroorganizmalar, karbonhidrattan zengin materyali laktat ve etanolden başka ürünlere fermente ederler ki bu yolla metanol, formik asit, asetik asit, propiyonik asit, butirik asit, süksinik asit, gliserol, izopropanol, butanol, butandiol gibi maddeler elde edilir. Aerobik organizmalar veya dokularda aerobik şartlar altında pirüvat, karboksil grubunu CO₂ şeklinde kaybetmek suretiyle oksitlenerek asetil-CoA'ya dönüşür; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi katalizler.

Asetil-CoA, sitrik asit döngüsünde tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksitlenir. Glikoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında ve pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik şartlar altında elektronlarının mitokondriyal solunum (oksidatif fosforilasyon) sürecinde O₂'ye geçmesi suretiyle yeniden NAD⁺ haline oksitlenir. Pirüvat ayrıca birçok anabolik reaksiyon için prekürsör olarak işlev görür: Pirüvatın aerobik koşullar altında oksidatif dekarboksilasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, yağ asitleri, kolesterol, steroid hormonlar, vitamin D, keton cisimleri gibi birçok önemli madde için prekürsördür. Pirüvattan sitoplazmada alanin, mitokondride ise oksaloasetat da oluşabilir(148-150).



Şekil 4. Glikoliz Basamakları

3.5.2.Sitrik Asit Döngüsü

Sitrik asit döngüsü, trikarboksilik asit döngüsü (TCA döngüsü), Krebs döngüsü olarak da bilinir. Sitrik asit döngüsü, aerobik metabolizmanın merkezini oluşturur; hücresel solunumda karbonhidrat, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan asetil-CoA'nın asetil gruplarının oksitlendiği döngüsel olaylar dizisidir. Karbonhidratlardan glikoliz yolunda oluşan pirüvat, aerobik şartlar altında karboksil grubunu CO₂ şeklinde kaybetmek suretiyle oksitlenerek asetil-CoA'ya dönüşür; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi katalizler.

Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi üç farklı enzimi kapsar. Pirüvat dehidrojenaz (E1), dihidrolipoil transasetilaz (E2) ve dihidrolipoil dehidrojenaz (E3). Bu enzim sisteminde beş farklı koenzim veya prostetik grup görev alır: Pirüvat dehidrojenaz etkisi için tiamin pirofosfat (TPP); dihidrolipoil transasetilaz etkisi için lipoat ve koenzim A (CoA·SH); dihidrolipoil dehidrojenaz etkisi için flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺).

İnsan beslenmesinde gerekli vitaminler olan tiamin, riboflavin, niasin ve pantotenik asit ile vitamin benzeri bileşik olan lipoik asit, bu sistemin vital komponentleridirler. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi, ökaryotik hücrelerde mitokondride lokalizedir; prokaryotlarda sitozolde lokalizedir. Ökaryotik hücrelerde glikozun glikoliz yolunda yıkılması sonucu sitoplazmada oluşan pirüvat, aerobik koşullarda sitrik asit döngüsüne girmek için mitokondriye geçer ve burada pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin etkisiyle oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve asetil-CoA'ya dönüşür. Asetil-CoA da mitokondride sitrik asit döngüsüne girerek CO₂ oluşturmak üzere yıkılır; sitrik asit döngüsü enzimleri mitokondride bulunmaktadır. Sitrik asit döngüsüne giren her asetil-CoA molekülünden iki molekül CO₂ oluşur.

Sitrik asit döngüsü, oksaloasetik asitle başlar ve birbirini izleyen sekiz reaksiyon basamağından sonra yeniden oksaloasetik asit oluşumuyla sona erer; oksaloasetat, sitrik asit döngüsünün temel maddesi ve anahtar ürünüdür.

1) Sitrik asit döngüsünün ilk reaksiyonu, asetil-CoA'nın oksaloasetat ile kondensasyonudur; reaksiyonu sitrat sentaz katalizler ve sitrat oluşur. Bu reaksiyonda oluşan CoA-SH, döngüye girecek bir başka asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere bir başka pirüvat molekülünün pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi vasıtasıyla oksidatif dekarboksilasyonuna katılır.

Sitrat döngüsünde ilk reaksiyon olan ve sitrat sentaz tarafından katalizlenen, asetil-CoA'nın oksaloasetat ile kondensasyonu reaksiyonu, irreversibldir; ancak mitokondri dışında bulunan ve ATP ile desteklenen sitrat liyaz adlı bir enzim ters yönde etkili olur.

2) Akonitaz (akonitat hidrataz) enzimi, sitratın cis-akonitat ara ürünü üzerinden izositrata reversibl dönüşümünü katalizler; bu basamakta dehidrasyon ve hidrasyon reaksiyonları birbirini izler. Akonitaz, bir Fe/S merkez içerir ki bu merkez, hem aktif yerde substratı bağlamak için hem H₂O'nun moleküle eklenmesi veya çıkarılması için etki gösterir.

3) İzositrat dehidrojenaz enzimi, izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalizleyerek izositratı α -ketoglutarat ve CO₂'e oksitler. İki farklı izositrat dehidrojenaz vardır; elektron akseptörü olarak biri NAD⁺ gerektirir, diğeri ise NADP⁺ gerektirir. İki izoenzim vasıtasıyla katalizlenen reaksiyonlar büyük ölçüde birbirine benzer. NAD-bağımlı enzim, mitokondriyal matrikste bulunur ve sitrik asit döngüsünde izositratın α -ketoglutarata oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler; NADP- bağımlı enzim ise hem mitokondriyal matrikste hem sitozolde bulunur ve anabolik indirgeme reaksiyonlarında gerekli olan NADPH'nin oluşması için fonksiyon görebilir.

İzositrat dehidrojenaz, sitrik asit döngüsünde hız sınırlayıcı tepkimeyi katalizlemektedir. Mitokondride NAD^+/NADH oranının artması, tepkimenin hızlanmasını sağlamaktadır. ADP, izositrat dehidrojenazın pozitif allosterik düzenleyicisidir.

4) α -Ketoglutarat, oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak süksinil-CoA ve CO_2 'e oksitlenir; reaksiyonu α -ketoglutarat dehidrojenaz enzim kompleksi katalize eder ve NAD^+ elektron akseptörü olarak görev görür. α -ketoglutarat dehidrojenaz reaksiyonu, pirüvat dehidrojenaz reaksiyonuna hemen hemen benzer; her iki reaksiyonda da bir α -keto asit, karboksil gruplarının CO_2 şeklinde kaybı ile okside olmaktadır. α -ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi de yapı ve fonksiyon bakımından pirüvat dehidrojenaz kompleksine benzer.

5) Sitrik asit döngüsünde α -ketoglutaratın oksidasyon enerjisi, süksinil-CoA'nın tiyoester bağlarının oluşmasında kullanılmıştır. Sitrik asit döngüsünün sonraki basamağında, süksinil-CoA'nın tiyoester bağlarının yüksek derecede negatif hidroliz standart serbest enerjisi ($\Delta G_{\text{oi}} \approx -36 \text{ kJ/mol}$), bu bağların yıkılması sırasında salınır ve GTP veya ATP'de bir fosfoanhidrid bağının sentezi için kullanılır.

Bu reaksiyon, reversibldir; süksinil-CoA sentetaz veya süksinik tiyokinaz diye adlandırılan enzim tarafından katalizlenir; süksinil-CoA'dan süksinat oluşur. Sentazlar, enerji kaynağı olarak ATP, GTP gibi bir nükleozid trifosfat gerektirmeyen kondensasyon reaksiyonlarını katalizledikleri halde sentetazlar, enerji kaynağı olarak ATP veya diğer nükleozid trifosfatları gerektiren kondensasyon reaksiyonlarını katalizlerler.

6) Süksinil-CoA'dan oluşan süksinat, flavoprotein süksinat dehidrojenaz vasıtasıyla fumarata okside edilir. Sitrik asit döngüsünde görevli enzimlerin hepsi mitokondride bulunurlar; ancak α -ketoglutarat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz yalnızca mitokondride bulundukları halde diğerleri mitokondri dışında da bulunurlar. Süksinat dehidrojenaz, prokaryotlarda plazma membranına bağlıdır; ökaryotlarda ise mitokondrilerin iç membranına sıkıca bağlıdır ki sitrik asit döngüsünün membrana

bağlı tek enzimi süksinat dehidrojenazdır. Sığır kalp mitokondrilerinden elde edilen süksinat dehidrojenaz, kovalent bağlı FAD'nin bir molekülü gibi üç farklı Fe/S grubu içerir.

Elektronlar, süksinattan mitokondriyal iç membrandaki elektron taşıyıcı zincirin bir komponenti olan ubikinona (Q), FAD ve Fe/S merkez vasıtasıyla geçerler. Elektronların süksinattan elektron taşıyıcı zincir vasıtasıyla son elektron akseptörü O₂'e akışı, her elektron çifti başına iki ATP molekülü sentezine bağlanmıştır; solunum zincirinde bir FADH₂ molekülünden iki molekül ATP sentezlenir.

7) Fumaraz (fumarat hidrataz) enzimi vasıtasıyla katalizlenen bir reversibl hidrasyon reaksiyonu sonunda fumarat, L-malata dönüştürülür. Malonat, süksinatın bir analogu ve süksinat dehidrojenazın kuvvetli bir kompetitif inhibitörüdür; dolayısıyla sitrik asit döngüsünü bloke eder. Fumaraz, yüksek derecede stereospesifiktir; fumaratın trans çift bağının hidrasyonunu katalizler, fakat fumaratın cis izomeri olan maleat üzerine etkili değildir. Fumaraz, aksi yönde yani L-malattan fumarat oluşması yönünde de stereospesifiktir; D-malat, fumaraz için substrat değildir.

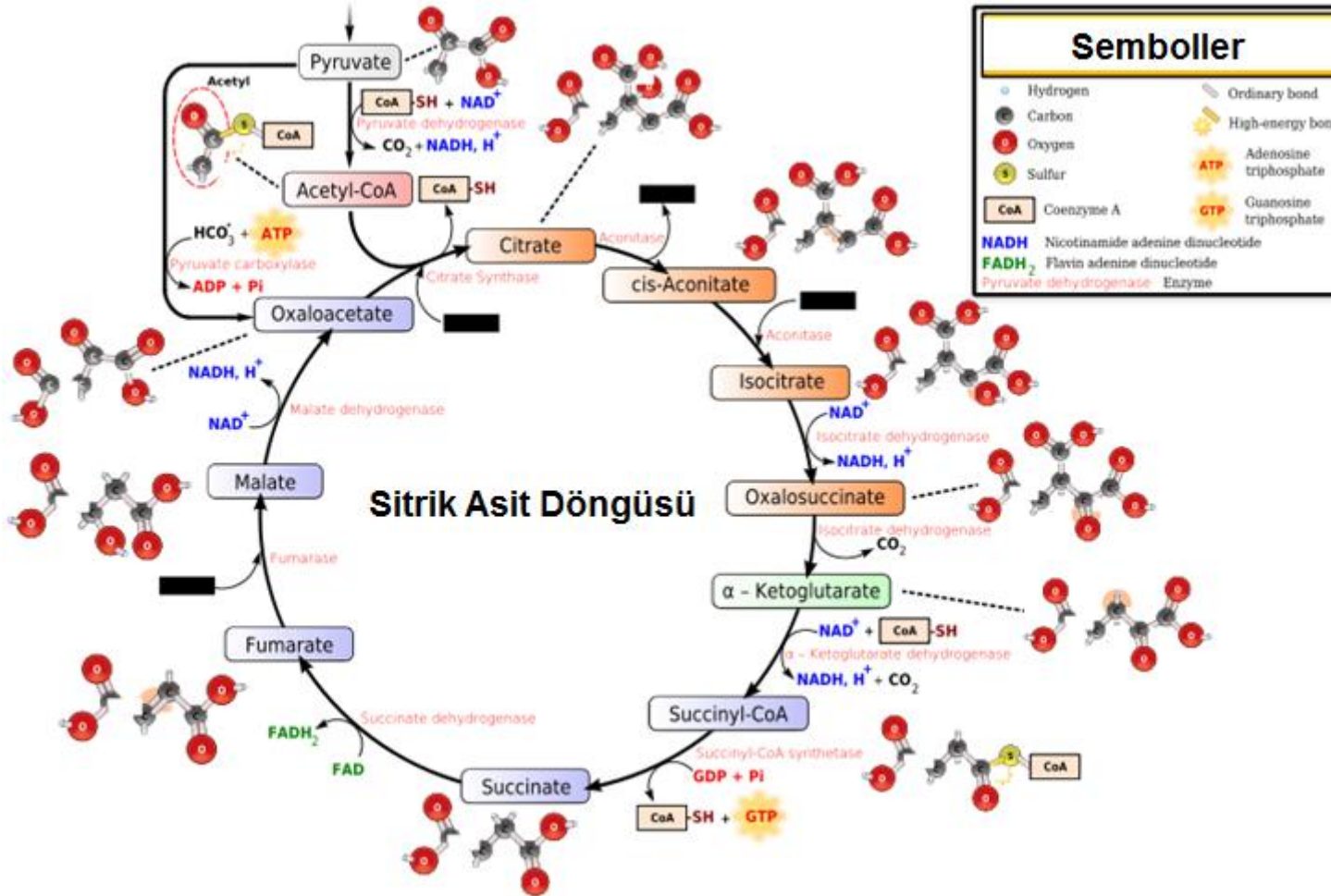
8) Sitrik asit döngüsünün son reaksiyonunda, NAD-bağımlı L-malat dehidrojenaz, L-malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler. Bu reaksiyonun dengesi, standart termodinamik şartlar altında sola doğrudur. Fakat salim hücrede oksaloasetat, yüksek derecede ekzergonik sitrat sentaz reaksiyonu vasıtasıyla devamlı olarak ortadan kaldırılır; oksaloasetat konsantrasyonu oldukça düşük (< 10⁻⁶ M) olarak tutulduğundan malat dehidrojenaz reaksiyonu oksaloasetat oluşması yönünde gerçekleşir.

Sitrik asit döngüsünde elde edilen biyolojik enerji Sitrik asit döngüsünün her dönüşünde üç NADH, bir FADH₂ ve bir GTP(veya ATP) ortaya çıkar ve oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında iki CO₂ serbestleşir.

Sitrik asit döngüsünde döngünün her dönüşünde bir ATP molekülü oluşmakla beraber döngüde dört oksidasyon basamağı da solunum zincirine büyük bir elektron akımı sağlar ve böylece sonuç olarak oksidatif fosforilasyon sırasında fazla miktarda ATP oluşmasına yol açar ki solunum zincirinde bir FADH_2 , 2 ATP oluşmasını sağlar, bir NADH ise 3 ATP oluşmasını sağlar.

Bir glikoz molekülünden glikoliz yolunda iki pirüvat oluştuğunu biliyoruz. Bu iki pirüvat da pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi vasıtasıyla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrik asit döngüsüne girmektedirler. Sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon ile bir asetil-CoA molekülünün tam olarak oksitlenmesi sonucunda yaklaşık 12 ATP elde edilmektedir.

Bir tek glikoz molekülünün tamamen CO_2 ve H_2O 'ya oksitlenmesi suretiyle net 38 adet ATP kazancı olduğu hesaplanabilir. 38 ATP, $38 \times 30,5 \text{ kJ/mol} = 1,160 \text{ kJ/mol}$ enerji demek olduğuna ve teorik olarak glikozun tam oksidasyonundan maksimum 2,840 kJ/mol enerji oluşabileceğine göre glikozdan indirekt oksidasyon yoluyla enerji elde edilmesinde verimin %40 olduğu anlaşılmaktadır. Ancak canlı hücrede ATP'nin basit hidroliz yoluyla değil de grup transferi yoluyla enerji sağladığı göz önüne alınırsa, verim daha büyüktür.



Şekil 5. Krebs (Sitrik Asit) Döngüsü

(http://tr.wikipedia.org/wiki/Krebs_d%C3%B6ng%C3%BCs%C3%BC)

3.5.2.1. Sitrik Asit Döngüsü Ara Ürünlerinin Anabolik İşlemlerde Kullanılması

Sitrik asit döngüsü, aerobik organizmalarda bir amfibolik yoldur; hem katabolik hem anabolik süreçlerde görev alır. Sitrik asit döngüsü, yalnızca karbonhidratlar, yağ asitleri ve amino asitlerin oksidatif katabolizmasında fonksiyon görmez aynı zamanda birçok biyosentetik yol için prekürsörleri de sağlar.

Birkaç önemli yardımcı enzimin etkisi, özellikle α -ketoglutarat ve oksaloasetatı amino asitlerin prekürsörleri olarak kullanılmak üzere sitrik asit döngüsünden çıkarabilir; oksaloasetat ve α -ketoglutarattan transaminasyon reaksiyonu sonunda sırasıyla aspartat ve glutamat sentezlenir; bunlar da diğer amino asitler ile purin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılırlar. Oksaloasetat, glikoneojenez sürecinde glikoz haline de dönüştürülebilir. Süksinil-CoA, hem gruplarının porfirin halkasının sentezinde merkezi bir ara üründür ki hem, hemoglobinin ve miyoglobinde oksijen taşıyıcı olarak sitokromlarda ise elektron taşıyıcı olarak görev görür.

Hayvansal dokularda önemli bir anaplerotik reaksiyon, pirüvatın CO₂ vasıtasıyla oksaloasetata reversibl karboksilasyonudur. Sitrik asit döngüsünde oksaloasetat veya diğer herhangi bir ara üründe yetersizlik olduğunda pirüvat, daha fazla oksaloasetat oluşturmak üzere karboksillenir. Pirüvatın karboksilasyonu, ATP ve biotin vitamini gerektirir. Pirüvat karboksilaz, düzenleyici bir enzimdir ve gerçekte asetil-CoA yokluğunda inaktiftir; asetil-CoA, pirüvat karboksilazın pozitif allosterik modülatörüdür. Sitrik asit döngüsü için yakıt olan asetil-CoA aşırı miktarda olduğunda, daha fazla oksaloasetat oluşturmak üzere pirüvat karboksilaz reaksiyonu stimüle edilir ve böylece döngü, sitrat sentaz reaksiyonunda daha fazla asetil-CoA kullanmak üzere yeterli hale gelir.

Diğer anaplerotik reaksiyonlar da sitrik asit döngüsü aktivitesini desteklemek için yeterli ara ürün düzeylerini korumak üzere düzenlenirler. Örneğin fosfoenolpirüvat karboksilaz, sitrik asit döngüsünün işleyişi yavaşladığında, glikoliz yolunda oluşan pirüvatın işlenememesine bağlı olarak seviyesi artan glikolitik ara ürün fruktoz-1,6-bisfosfat tarafından aktive edilir.

3.5.2.2. Sitrik Asit Döngüsünün Düzenlenmesi

Karbon atomlarının pirüvattan sitrik asit döngüsüne geçişi iki düzeyde sıkı bir şekilde düzenlenir; pirüvat dehidrojenaz kompleksi reaksiyonu vasıtasıyla pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümü basamağı ve sitrat sentaz reaksiyonu vasıtasıyla asetil-CoA'nın döngüye giriş basamağı. Sitrik asit döngüsü, aynı zamanda izositrat dehidrojenaz ve α -ketoglutarat dehidrojenaz reaksiyonlarında düzenlenir.

Omurgalıların pirüvat dehidrojenaz kompleksi, hem allosterik olarak hem kovalent modifikasyon vasıtasıyla düzenlenir. Pirüvat dehidrojenaz kompleksi, ATP, asetil-CoA ve NADH tarafından kuvvetli olarak inhibe edilir; pirüvat oksidasyonunun allosterik inhibisyonu, uzun zincirli yağ asitleri varlığında oldukça artar. Sitrik asit döngüsüne çok az asetat akımı olduğunda biriken AMP, NAD⁺ ve CoA·SH, pirüvat dehidrojenaz kompleksini allosterik olarak aktive ederler.

Buna göre bu enzimin aktivitesi, yağ asitleri ve asetil-CoA formunda bolca yakıt olduğunda ve hücrede ATP konsantrasyonu ile [NADH]/[NAD⁺] oranı yüksek olduğunda kapatılır; enerji ihtiyacı yüksek ve sitrik asit döngüsüne daha büyük asetil-CoA akımı gerektiğinde açılır. Omurgalıların pirüvat dehidrojenaz kompleksindeki bu allosterik regülasyon mekanizmaları, ikinci bir düzenlenme şekli olan kovalent protein modifikasyonu vasıtasıyla tamamlanır; enzim kompleksi, E1'in iki alt ünitesinden biri üzerindeki spesifik serin kalıntılarının reversibl fosforilasyonu vasıtasıyla inhibe edilir.

Spesifik bir protein kinaz, E1'i fosforiller ve dolayısıyla inaktive eder; spesifik bir fosfoprotein fosfataz ise hidroliz vasıtasıyla fosfat gruplarını çıkarır ve dolayısıyla E1'i aktive eder. Kinaz, ATP tarafından allosterik olarak aktive edilir; ATP konsantrasyonu yüksek olduğunda, pirüvat dehidrojenaz kompleksi E1'in fosforilasyonu suretiyle inaktive edilir.

Sitrik asit döngüsünde, kuvvetli olarak ekzerjonik üç basamak vardır; bunlar, sitraz sentaz, izositrat dehidrojenaz ve α -ketoglutarat dehidrojenaz tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların her biri bazı şartlar altında hız sınırlayıcı basamak olabilir.

Sitrat sentaz için asetil-CoA ve oksaloasetat substratlarının varlığı, metabolik durumlar ile değişir ve bazen sitrat oluşumunu sınırlar. NADH, izositrat ve α -ketoglutaratın oksidasyon ürünlerinden biridir; bazı şartlar altında birikir ve $[NADH]/[NAD^+]$ oranı büyür ki bu durumda her iki dehidrojenaz reaksiyonu kuvvetle inhibe edilir.

Hücrede malat dehidrojenaz reaksiyonu, esas olarak dengededir; $[NADH]/[NAD^+]$ oranı büyüdüğünde oksaloasetat konsantrasyonu azalır ve dolayısıyla döngüde ilk basamak yavaşlar. Sitrat, sitrat sentazı bloke eder; süksinil-CoA, α -ketoglutarat dehidrojenazı ve aynı zamanda sitrat sentazı inhibe eder; son ürün ATP, hem sitrat sentazı hem izositrat dehidrojenazı inhibe eder.

Sitrat sentazın ATP tarafından inhibisyonu, bu enzimin allosterik bir aktivatörü olan ADP tarafından ortadan kaldırılır. Kalsiyum iyonu, omurgalı kaslarında kontraksiyon ve artmış ATP ihtiyacı için sinyaldir; pirüvat dehidrojenaz kompleksini aktive ettiği gibi hem izositrat dehidrojenazı hem α -ketoglutarat dehidrojenazı aktive eder.

Özet olarak; sitrik asit döngüsünün substratlarının ve ara ürünlerinin konsantrasyonu, bu yolun işleyişini, optimal ATP ve NADH konsantrasyonu sağlayacak hızda olacak şekilde ayarlar. Normal şartlar altında glikolizin ve sitrik asit döngüsünün hızları birbirini tamamlar; pirüvat, laktat ve asetil-CoA, uygun konsantrasyonlarda tutulur. Sitrik asit döngüsünün ilk basamağının ürünü olan sitrat, glikolitik yolda fosfofruktokinaz-1 vasıtasıyla fruktoz-6-fosfatın fosforilasyonunun önemli bir allosterik inhibitörü olarak görev görür(148-150).

3.5.3. Pentoz Fosfat Yolu

Hayvansal dokularda tüketilen glikozun çoğu glikoliz yoluyla pirüvata yıkılır; pirüvatın çoğu da sitrik asit döngüsü yoluyla okside edilir. Bu yolla glikoz katabolizmasının esas fonksiyonu ATP oluşturmaktır.

Ancak glikoz, hücre için gerekli özel ürünlerin oluşumuna yol açan katabolik yollara da girer ki pentoz fosfat yolu bu yollardan biridir. Pentoz fosfat yolu, fosfoglikonat yolu veya heksoz monofosfat yolu olarak da bilinir. Pentoz fosfat yolundaki reaksiyonlar, oksidatif reaksiyonlar ve oksidatif olmayan reaksiyonlar olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarında NADPH ve riboz-5-fosfat üretilir. Pentoz fosfat yolunun oksidatif bölümünde bir heksoz monofosfattan iki mol NADPH elde edilmektedir.

NADPH, memelilerde özellikle küçük prekürsörlerden yağ asitleri ve steroidlerin sentez edildiği meme bezleri, yağ doku, adrenal korteks ve karaciğerde indirgeyici güç olarak önemlidir; yağ asitlerinin biyosentezi yolunda ara ürünlerin karbonil gruplarını ve çift bağlarını indirgemek için NADPH gerekir.

Özellikle meme bezleri, yağ doku, karaciğer ve böbrek üstü bezlerinde yağ asidi ve steroid biyosentezi önemli olduğundan bu dokularda glikozun yaklaşık %10'u pentoz fosfat yolu ile metabolize olur. İskelet kaslarında ise NADPH değil ATP gerekli olduğundan pentoz fosfat yolu iskelet kaslarında işlemez. Pentoz fosfat yolunda üretilen riboz-5-fosfat, nükleotid biyosentezinde kullanılır.

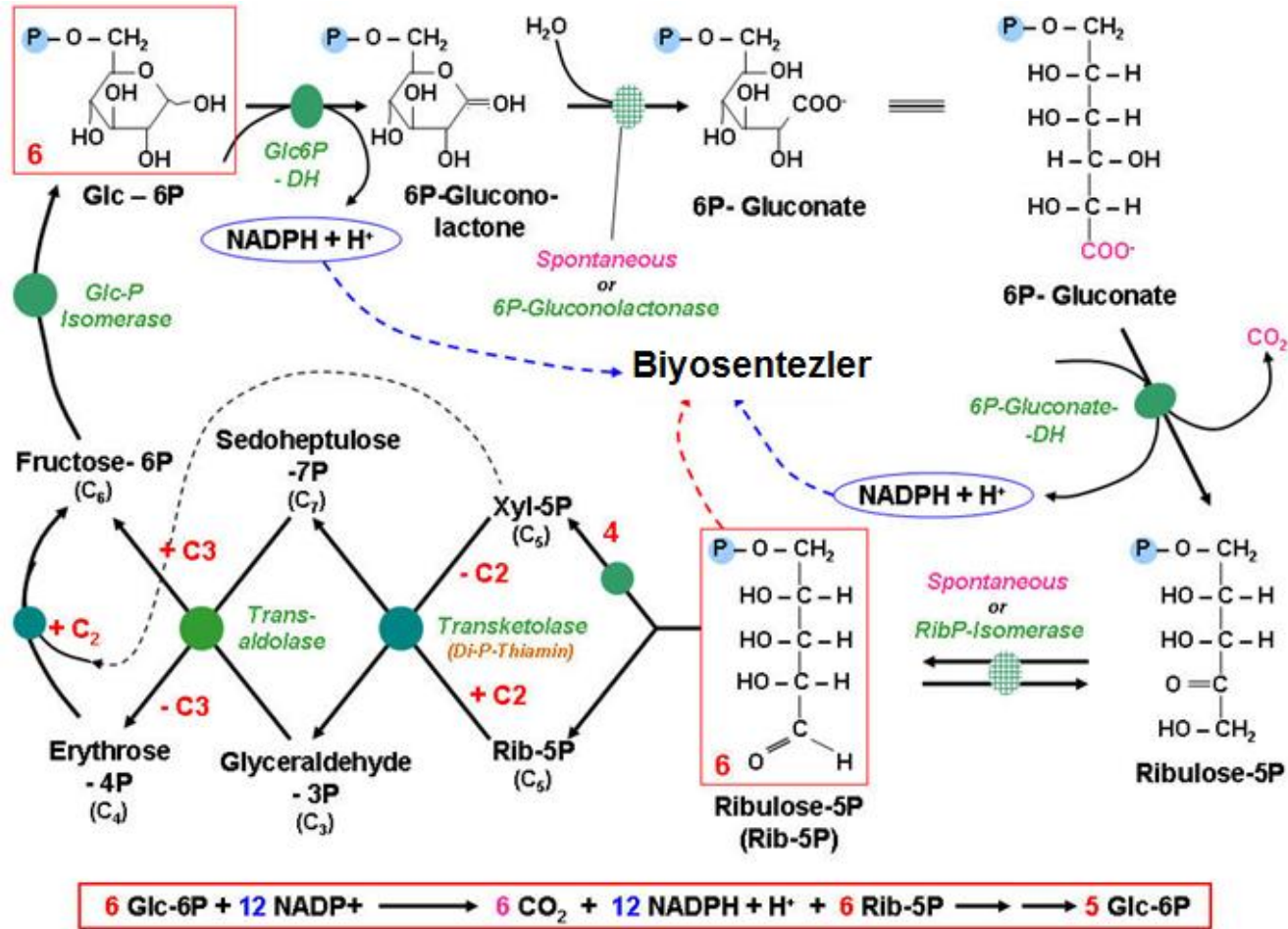
Pentoz fosfat yolunun ilk reaksiyonu, glikoz-6-fosfatın glikoz-6-fosfat dehidrojenaz vasıtasıyla dehidrojenasyonudur ki reaksiyonda elektron akseptörü NADP^+ 'tır; 6-fosfoglikono- δ -lakton ve NADPH oluşur. 6-fosfoglikono- δ -lakton, intramoleküler ester bağı içerir ki bu ester bağı, spesifik bir laktonaz, tarafından hidroliz edilir ve serbest asit 6-fosfoglikonat oluşur.

6-fosfoglikonat, sonraki basamakta 6-fosfoglikonat dehidrojenaz tarafından dehidrojenasyona ve dekarboksilasyona uğratılır; bir ketopentoz olan D-ribuloz-5-fosfat ile birlikte bir molekül NADPH oluşur. Daha sonra D-ribuloz-5-fosfat, fosfopentoz izomeraz tarafından, aldoz izomer şekli olan D-riboz-5-fosfat haline dönüştürülür.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarının net sonucu, biyosentetik indirgeme reaksiyonları için NADPH ve nükleotid biyosentezi için bir prekürsör olarak riboz-5-fosfat oluşturmaktır. Bazı dokularda pentoz fosfat yolu bu noktada son bulur.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonlarında pentoz fosfat, riboz-5-fosfattan daha çok özellikle NADPH'ın gerekli olduğu dokularda, bir seri reaksiyon sonucunda tekrar glikoz-6-fosfat haline dönüşür ve pentoz fosfat yoluna girer. Bu reaksiyonlar, pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonları olarak bilinirler; burada transketolaz enzimi, tiamin pirofosfat (TPP) gerektiren bir enzimdir.

Glikoz-6-fosfattan pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarında bir adet CO₂ ayrılmaktadır. Buna göre bir glikoz molekülünün pentoz fosfat yolunda tamamen oksidasyona uğraması için altı kez pentoz fosfat yoluna girmesi gerekir. Pentoz fosfat yolunda anahtar rolü oynayan düzenleyici enzim, glikoz-6-fosfat dehidrojenazdır. NADPH ve yağ asidi biyosentezinin açıl-CoA ara ürünü, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederler(148-150).



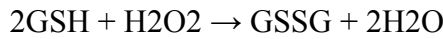
Şekil 6. Pentoz Fosfat Yolu

(Grafik E. Schmid / 2003)

3.5.3.1. Pentoz Fosfat Yolunun Amaçları

Pentoz fosfat yolu, memeli hücrelerinde sitozolde gerçekleşir; NADPH ve riboz-5-fosfat oluşturur. NADPH, yağ asidi sentezi, redükte glutatyon sentezi, methemoglobinin redüksiyonu, kolesterol sentezi, steroid hormon sentezi, bazı amino asitlerin sentezinde görevlidir ve gerektiğinde enerji üretimi için kullanılır; riboz-5-fosfat ise nükleik asitlerin ve yapısında nükleotid içeren koenzimlerin sentezi için gereklidir. Pentoz fosfat yolu, özellikle adipoz doku, karaciğer, adrenal korteks ve süt veren meme bezinde aktiftir. Yağ asidi sentezinin β -ketoaçıl redüktaz ve enoil redüktaz kademelerinde NADPH molekülleri indirgeyici molekül olarak kullanılır.

Hücrede bulunan redükte glutatyon(GSH), çevresel oksidan ajanların etkisini kendi üzerine çekerek hücrenin fonksiyonel proteinlerini okside olmaktan korur; ancak bu sırada glutatyonun kendisi oksitlenir ve okside glutatyon(GSSG) oluşur. Örneğin eritrositlerin hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korunmasında indirgenmiş glutatyon (GSH), kofaktör olarak selenyum içeren glutatyon peroksidazın katalizlediği bir reaksiyonla hidrojen peroksidi etkisizleştirirken kendisi okside glutatyon (GSSG) haline gelir.



Okside glutatyonun tekrar fonksiyon görebilir redükte glutatyon haline çevrilmesi, glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla ve NADPH kullanılarak olur. Böylece eritrosit bütünlüğünün korunmasında pentoz fosfat yolunun önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır. Eritrositlerde bulunan methemoglobin, oksijen bağlayamaz ve taşıyamaz; ancak methemoglobin redüktaz enzimi, NADPH kullanarak methemoglobini redükler ve oksijen taşıyabilir duruma getirir.

Kolesterol sentez edilirken hidroksimetil glutaril-CoA redüktaz, skualen sentetaz ve desmosterolün kolesterole dönüştüğü kademelerde indirgeyici molekül olarak NADPH kullanılmaktadır. Steroid hormon sentezinde birçok basamakta indirgeyici molekül olarak NADPH kullanılmaktadır. Bazı amino asitlerin sentezinde NADPH kullanılır.

Pentoz fosfat yolunun nonoksidatif reaksiyonları sırasında meydana gelen gliseraldehit-3-fosfat, glikoliz yoluna girerek enerji elde edilmesinde kullanılabilir. Hücre, gereksinme duyduğu enerji açığını glikolitik yol ve sitrik asit döngüsünden sağlayamadığında, transhidrojenaz katalize edici enzim sistemi, NADPH üzerindeki elektronları NAD⁺ üzerine transfer ederek NADH oluşturur.

3.5.4. Glukuronik Asit Yolu

Glukozun metabolize edildiği diğer bir yan yol, glukuronik asit yoludur. Glikoz metabolizmasında glukuronik aside giden yol, glikoz-1-fosfat ile başlar ki glikoz-6-fosfat, fosfoglikomutaz enzimi etkisiyle glikoz-1-fosfata dönüştürülür. Glukuronik asit yolunda glikoz-1-fosfat, öncelikle UTP yardımıyla UDP-glikoza dönüşmektedir. Daha sonra UDP-glikozun glikoz kısmı dehidrojenlenerek UDP-glukuronat oluşur.

Şekerlerin, UDP-glikoz gibi, nükleotidlerle birleşmiş şekilleri, aktiftirler; diğer şekerlere ve şeker asitlerine dönüşebilirler. UDP-şekerlerdeki şeker kalıntıları, ayrıca glikozidik bağ oluşturarak proteinler, lipidler ve diğer şekerlere bağlanabilirler.

Üronik asit yolu enzimlerinden L-ksilüloz redüktaz (ksilitol dehidrojenaz) eksikliğinde esansiyel pentozüri diye tanımlanan klinik durum ortaya çıkar ki böyle kişilerde idrarda L-ksilüloz atılımı artar. Glukuronik asit yolu UDP-glikoz metabolizmasının önemli bir yoludur.

Bu yolda ATP üretimi olmaz, oluşan UDP-glukuronat, birçok metabolik olaya katılır. Glukuronat, glikozaminoglikanların yapısına girdikten sonra bir başka şeker asidi olan idüronik aside çevrilir ki bu iki şeker asidi, glikozaminoglikanların taşıdıkları negatif yüklerden sorumludurlar. UDP-glukuronat, ayrıca glikozaminoglikanların ön maddelerinden biri olan UDP-ksiloza da çevrilir.

Hem katabolizması ürünü olan bilirubin, retiküloendotelyal sistemde oluşur; suda çözünmediğinden albümine bağlı olarak karaciğere taşınır. Bilirubinin yapısındaki iki propiyonik asit grubu, karaciğerde glukuronik asit ile konjuge olur; mono ve diglukuronidler oluşur; suda çözünebilen konjuge bilirubin de safra ile atılır.

UDP-glukuronatın en önemli işlevi, -OH grubu içeren steroidler, ilaçlar ve ksenobiyotiklerle birleşerek onların çözünürlüğünü ve ekskresyonunu artırmaktır. UDP-glukuronat, bir grup detoksifiye edici enzim vasıtasıyla çeşitli nonpolar ilaçlar, çevresel toksinler ve karsinojenlerin detoksifiye edilmesinde glukuronozil donörüdür.

Adı geçen bileşiklerin karaciğer ve böbrek hücrelerinin sitoplazma ve endoplazmik retikulumunda bulunan glukuronozil transferazların katalitik etkisiyle glukuronat ile konjugasyonu (Glukuronat ile konjugasyon, glukuronidasyon olarak adlandırılır.), kendilerini, kandan böbrekler vasıtasıyla kolayca temizlenebilen ve idrarla atılabilen çok daha polar türevler haline dönüştürür. Örneğin karsinojen bir madde olan 3-hidroksibenzo[a]piren, insan karaciğerinde UDP-glukuronozil transferaz vasıtasıyla katalizlenen glukuronidasyona uğrayarak suda çözülebilir hidroksibenzo[a]piren glukuronozide dönüşür.

Dişi seks hormonu olan östrojenler, bir steroid hormon olan progesteron, tiroit hormonu olan triiyodotironin, karsinojen bir ksenobiyotik olan asetilaminoflüoren, uyku ilacı olan meprobamate, ağrı kesici olan morfin, üriner glukuronidler halinde idrarla atılan bazı bileşiklerdir.

3.5.5. Glukozun Yağ Asitlerine Dönüştürülmesi

Glikozdan pirüvik asit üzerinden oluşan asetil-KoA'lar kondensasyona uğrayarak çeşitli yağ asitlerini oluştururlar. Aktif yağ asitleri de gliserolle kondensasyona uğrayarak trigliseridleri ve fosfolipidleri oluştururlar. Glikozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların biyosentezinde de başlangıç maddesi glikoz-6-fosfattır.

Glikoz-6-fosfat, spesifik bir izomeraz tarafından fruktoz-6-fosfata, bu da mannoz-6-fosfata dönüştürülür. Glikoz-6-fosfat spesifik bir mutaz etkisiyle glikoz-1-fosfata dönüştükten sonra glukuronik asit yoluna girer ve bu yolda oluşan UDP-glikoz, spesifik bir 4-epimeraz vasıtasıyla UDP-galaktoz haline dönüşür.

Özet olarak çeşitli enzimatik reaksiyonlarla monosakkaridlerin birbirlerine karşılıklı dönüşümleri ve kompleks karbonhidratların biyosentezi mümkündür. Amino şekerler, glikozaminoglikanların, glikoproteinlerin, glikolipidlerin ve bazı oligosakkaritlerle bazı antibiyotiklerin yapı taşıdır. Amino şekerlerin sentezi, bağ dokusunda çok aktiftir; burada glikozun yaklaşık %20'si amino şeker sentezi için kullanılır.

Amino şekerlerden N-asetilglikozamin (GlcNAc), N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ve N-asetilnöraminik asitin (NANA, sialik asit) ön maddesi fruktoz-6-fosfattır. Sialik asit (N-asetilnöraminik asit, NANA), glikoproteinlerin, gangliozidlerin ve glikozaminoglikanların oligosakkaritlerinin uç noktasını oluşturur. NANA'nın karbon ve azotlarının ön maddesi, N-asetilmannozamin ve fosfoenolpirüvattır. NANA, uzayan oligosakkarit zincirine eklenmeden önce sitidin trifosfat (CTP) ile tepkimeye girerek CMP-NANA şeklinde aktiflenir.

Laktasyon döneminde meme bezlerinde laktoz sentaz aktivitesiyle laktoz oluşur ki reaksiyon, UDP-galaktozdaki galaktozil grubunun glikoza transferi şeklinde gerçekleşir. Meme bezlerinde laktoz sentazın galaktozil transferaz ve α -laktalbumin olmak üzere iki komponenti vardır. Meme bezleri dışında bulunan galaktozil transferaz, glikozidik bağ oluşturur ki bunun substratları UDP-galaktoz ve N-asetil glikozamindir.

3.5.6. Glikojenez

Organizmaların geniş bir bölümü, glikozun fazlasını depolamak ve transport etmek için polimerik forma dönüştürür. Glukozun başlıca depo şekli omurgalılarda ve birçok mikroorganizmada glikojen; bitkilerde ise nişastadır.

Glikoz, glikojen şeklinde başlıca karaciğer ve kaslarda depolanır. Glikojen sentezi, gerçekte bütün hayvansal dokularda meydana gelir; fakat özellikle karaciğerde ve iskelet kaslarında önemlidir. Karaciğerdeki glikojen, glikoz yedeği olarak görev görür; gerektiğinde diğer dokular için kan glikozu haline dönüşür. Kaslardaki glikojen ise kas kontraksiyonu için ATP sağlamak üzere glikoliz yoluyla yıkılır. Glikojen sentezi için başlangıç noktası glikoz-6-fosfattır. Glikoz-6-fosfat, serbest glikozdan karaciğerde heksokinaz vasıtasıyla kaslarda ise glikokinaz vasıtasıyla oluşturulur.

Aslında yiyeceklerle alınan glikozun çoğu kandan eritrositler tarafından alınır ve glikolitik olarak laktata dönüştürülür. Daha sonra laktat, karaciğer tarafından alınır ve glikoneojenez olarak adlandırılan yolda glikoz-6-fosfata dönüştürülür. Karaciğerde glikozun heksokinaz vasıtasıyla glikoz-6-fosfata dönüşümü, hipofizer büyüme hormonu tarafından inhibe edilir; insülin bu inhibisyonu engeller, adrenal korteks steroid hormonları ise bu inhibisyonu devam ettirir.

Glikojen sentezini başlatmak için glikoz-6-fosfat, fosfoglikomutaz vasıtasıyla glikoz-1-fosfat haline dönüştürülür. Glikoz-1-fosfat ve UTP, UDP-glikoz pirofosforilaz etkisiyle UDP-glikoz (aktif glikoz) oluştururlar. Bu reaksiyon, glikojen biyosentezinde anahtar reaksiyondur.

Reaksiyon, UDP-glikoz oluşması yönünde yürür; çünkü oluşan pirofosfat (PPi), inorganik pirofosfataz tarafından hızlı olarak ortofosfata (Pi) hidroliz edilir. UDP-glikozdaki glikoz kalıntıları, glikojen sentaz etkisiyle dallanmış glikojen molekülünün indirgeyici olmayan ucuna aktarılır; böylece glikoz, var olan bir glikojen molekülüne katılmış ve glikojendeki glikoz kalıntısı sayısı 1 artmış olur.

Glikojen sentaz, öncül olarak bir $\alpha 1 \rightarrow 4$ poliglikoz zincir veya en azından dört glikoz kalıntısına sahip bir dal (glikojen primeri) gerektirir. Ayrıca glikojen sentaz, glikojenin dallanma noktalarında bulunan $\alpha 1 \rightarrow 6$ bağlarını oluşturamaz; bu bağların oluşması, amilo (1,4-1,6) transglikozilaz veya glikozil-(4 $\rightarrow$ 6)-transferaz adlı glikojen dallandırıcı enzim vasıtasıyla oluşturulur.

Glikozil-(4 $\rightarrow$ 6)-transferaz, en azından 11 glikozil kalıntısına sahip bir glikojen dalının indirgeyici olmayan ucundan 6 veya 7 glikozil kalıntılı uç parçanın aynı veya bir başka glikojen zincirinin biraz daha iç taraftaki bir glikozil kalıntısının C-6 hidroksil grubuna transferini katalizler ve böylece yeni bir dal oluşur.

Glikojen sentaz, yeni bir glikojen oluşumunda başlangıçta etkili değildir. Yeni bir glikojen molekülünün sentezi, glikojenin adı verilen proteinin 194 numaralı tirozin kalıntısına bir glikoz kalıntısının bağlanmasıyla başlar; glikojen sentaz, ancak 8 glikozil kalıntılı bir glikojen molekülü oluştuktan sonra etkili olur. Aktif bir hücrede glikozun glikojen sentezine katılması, esas olarak glikojen moleküllerinin sayısını artırmamaktadır; ancak var olan glikojen moleküllerinin dallarının uzaması ve yeni dallar oluşması suretiyle büyümesini sağlamaktadır.

Karaciğerde ve kasta glikojenez, glikojen sentaz enzimi ile düzenlenir. Glikojen sentazın, glikojen sentaz a ve glikojen sentaz b diye iki formu vardır. Glikojen sentaz a, aktif formdur; fosforile olarak daha az aktif olan glikojen sentaz b formuna dönüşür. Aktif olan glikojen sentaz a'nın fosforillenerek daha az aktif olan glikojen sentaz b formuna dönüşmesi, cAMP'a bağımlı protein kinaz tarafından katalizlenir; glikojen sentaz b'nin tekrar aktif glikojen sentaz a formuna dönüşümünü ise fosfoprotein fosfataz sağlar.

Adrenalin ve glukagon, glikojen sentazın inaktif hale gelmesini sağlayarak glikojen sentezini inhibe ederler; tiroid hormonları, adrenalin ve glukagonun etkisini kuvvetlendirirler. Glikojen de glikojen sentazın inaktif hale gelmesini uyararak kendi konsantrasyonunun düzenlenmesinde etkili olur. İnsülin, glikojen sentazın aktif kalmasını sağlayarak glikojen sentezini artırır; ayrıca karaciğerde heksokinaz üzerine etki ile glikozun hücreye girişini uyarır(148-150).

3.6. GEREÇ ve YÖNTEM

3.6.1. Araştırma Planı

Çalışmamız “Şubat 2014- Nisan 2014” tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde yapıldı (Etik Kurul Karar No: 10.09.2013/10).

Çalışma grubunu oluşturan tüm sıçanlar laboratuvar ortamında, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta olacak şekilde normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile beslendi. Laboratuvar sıcaklığı $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ve nem oranı $\%50 \pm 10$ olacak şekilde ayarlandı. Hayvanlar 40x60 cm’lik standart kafeslerde yedişerli gruplar halinde barındırıldı. Toplam beş grup oluşturuldu. (35 hayvan kullanıldı.)

1. Kontrol Grubu
2. Diyabet Oluşturulan Grup
3. Melatonin Koruyucu Grup
4. Melatonin Tedavi Grubu
5. Luzindol Grubu

1. Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı.

2. Diyabet oluşturulan gruba Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulandı.

3. Melatonin Koruyucu Gruba; Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulanmasından yedi gün önce başlanılarak 10mg/kg/gün dozunda melatonin [% 1 lik etanol-pbs çözeltisinde, 0,2 cc] salgılanma ritmi bozulmaması amacıyla saat 18.00 da subkütan olarak uygulandı.

4. Melatonin Tedavi Grubuna; Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulandıktan sonra, yedi gün süre ile 10mg/kg/gün dozunda melatonin [% 1 lik etanol-pbs çözeltisinde, 0,2 cc] salgılanma ritmi bozulmaması amacıyla subkütan olarak saat 18.00 da uygulandı.

5. Luzindol Grubuna; Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulanmasından yedi gün önce başlanılarak 0,25mg/kg/gün dozunda Luzindol [% 1 lik etanol-pbs çözeltisinde, 0,2 cc] saat 18.00 da subkütan olarak uygulandı.

Hayvanlar deney süresi sonunda 12 saatlik açlığı takiben kan şekerlerinin kontrolünden sonra, ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilmiş, hayvanların batinları açılarak karaciğerleri alınmış ve laboratuvar çalışmalarına kadar -40 °C derecede saklanmıştır.

3.6.2. Kullanılan Gereçler. Maddeler. Denekler.

- Santrifüj: HERAEUS SEPATECH (soğutma sistemli), BIOFUGE 15 R
- Homojenizatör: ULTRA – TURRAX T 25
- Spektrofotometre: BLOKIT EL x 800 Bioelisa Reader
- Tartı: PRESICA
- İstatistik Programı: SPSS for Windows 15.0
- Araştırmamızda kullanılan Streptozotosin, Melatonin ve Luzindol Sigma Chemical Company'den temin edilmiştir.

•Araştırmamızda kullanılan deney hayvanları; Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiştir. (4 aylık olup, ağırlıkları $\sim 250 \pm 20$ gr olarak ölçülmüştür.)

3.6.3. Tayin Yöntemleri

3.6.3.1. Dokuda Hekzokinaz Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen, kolorimetrik Hekzokinaz ölçüm kiti ile çalışma yapılmıştır.

3.6.3.2. Dokuda Pirüvat Kinaz Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen Pirüvat Kinaz Aktivite ölçüm kiti ile çalışma yapılmıştır.

3.6.3.3. Dokuda Glikoz – 6- Fosfataz Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen Glikoz -6- Fosfataz ölçüm kitleri ile çalışma yapılmıştır.

3.6.3.4. Dokuda Fruktöz – 1,6- bifosfataz Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen Fruktöz -1,6- bifosfataz ölçüm kiti ile çalışma yapılmıştır.

3.6.3.5. Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz aktivite ölçüm kiti ile çalışma yapılmıştır.

3.6.3.6. Serumda Açlık Kan Şekeri Tayin Yöntemi

BioVision firmasından temin edilen Glikoz ölçüm kitleri ile çalışma yapılmıştır.

3.7. İstatistik Yöntem

Elde edilen sonuçlar SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,005$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8. Bulgular

Çalışmamızda sıçanlardan alınan karaciğer dokularında hücre glikoz metabolizmasının göstergesi olan; Hekzokinaz, Pirüvat Kinaz, Glikoz – 6- Fosfataz, Fruktoz – 1,6- Bifosfataz, Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz ve Serumda Açlık Kan Şekeri ölçümü yapıldı. Bulgular; Tablo 1, Tablo 2’ de ve Şekil 7-12’de belirtilmiştir.

3.8.1. Dokuda Hekzokinaz Düzeyleri ($\mu\text{mol} / \text{mg doku}$)

1.	Kontrol Grubu:	$273 \pm 3,1$
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	$129,9 \pm 2,9$
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	$224,9 \pm 4,5$
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	$143,3 \pm 2$
5.	Luzindol Grubu:	$125,2 \pm 2,5$

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p = 0,002$)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p = 0,002$)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p = 0,002$)

Kontrol grubu ve luzindol tedavi grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p = 0,002$)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p = 0,002$)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. ($p = 0,009$)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. ($p = 0,406$)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p=0,002$)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Hekzokinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

3.8.2. Dokuda Pirüvat Kinaz Düzeyleri ($\mu\text{mol} / \text{mg doku}$)

1.	Kontrol Grubu:	$210,4 \pm 1$
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	$95,2 \pm 1,3$
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	$204,6 \pm 0,9$
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	$97,6 \pm 1,9$
5.	Luzindol Grubu:	$89,7 \pm 0,9$

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p = 0,002)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve luzindol tedavi grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi.(p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,338)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,009)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Pirüvat Kinaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,003)

3.8.3. Dokuda Glikoz – 6- Fosfataz Düzeyleri ($\mu\text{mol} / \text{mg doku}$)

1.	Kontrol Grubu:	1108,3 $\pm$ 10,8
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	2199,7 $\pm$ 15,4
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	1338,8 $\pm$ 12,9
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	2103,6 $\pm$ 10,1
5.	Luzindol Grubu:	2295,2 $\pm$ 5,4

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve luzindol tedavi grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,003)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz – 6- Fosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,482)

3.8.4. Dokuda Fruktöz – 1,6- Bifosfataz Düzeyleri(μmol / mg doku)

1.	Kontrol Grubu:	490,6 $\pm$ 4,2
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	814,3 $\pm$ 5,7
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	530,7 $\pm$ 3
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	801,5 $\pm$ 2,3
5.	Luzindol Grubu:	833,1 $\pm$ 2,3

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve luzindol tedavi grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,085)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,015)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Fruktoz – 1,6- bifosfataz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

3.8.5. Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri ($\mu\text{mol} / \text{mg doku}$)

1.	Kontrol Grubu:	$516,6 \pm 3,3$
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	$264,5 \pm 3,4$
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	$401 \pm 2,4$
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	$267,4 \pm 3,7$
5.	Luzindol Grubu:	$270,7 \pm 2,2$

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Kontrol grubu ve luzindol tedavi grup arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında karaciğer Fruktoz Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grubu arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,338)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,225)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. (p=0,002)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. (p=0,482)

3.8.6. Serumda Açlık Kan Şekeri Düzeyleri (ml / dl)

1.	Kontrol Grubu:	98,6 ± 1,9
2.	Diyabet Oluşturulan Grup:	401,1 ± 10
3.	Melatonin Koruyucu Grup:	122,1 ± 4
4.	Melatonin Tedavi Grubu:	366,9 ± 6,9
5.	Luzindol Grubu:	406,3 ± 7

Kontrol grubu ve diyabet oluşturulan grup arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p=0,002$)

Kontrol grubu ve melatonin koruyucu grup arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p=0,004$)

Kontrol grubu ve melatonin tedavi grubu arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p=0,002$)

Kontrol grubu ve luzindol grubu arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi. ($p=0,002$)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin koruyucu grup arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p=0,002$)

Diyabet oluşturulan grup ve melatonin tedavi grup arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. ($p=0,018$)

Diyabet oluşturulan grup ve luzindol grubu arasında serumda Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. ($p=0,898$)

Melatonin koruyucu grup ve melatonin tedavi grup arasında karaciğer Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p=0,002$)

Melatonin koruyucu grup ve luzindol grubu arasında karaciğer Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış belirlendi. ($p=0,002$)

Melatonin tedavi ve luzindol grubu arasında karaciğer Açlık Kan Şekeri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi. ($p=0,006$)

	Hekzokinaz	Pirüvat Kinaz	Glikoz – 6- Fosfataz	Fruktoz – 1,6- Bifosfataz	Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz	Açlık Kan Şekeri *
Kontrol Grubu	273 ± 3,1	210,4 ± 1	1108,3 ± 10,8	490,6 ± 4,2	516,6 ± 3,3	98,6 ± 1,9
Diyabetik Grup	129,9 ± 2,9	95,22 ± 1,3	2199,7 ± 15,4	814,3 ± 5,7	264,5 ± 3,4	401,1 ± 10
Melatonin Koruyucu Grup	224,9 ± 4,5	204,6 ± 0,9	1338,8 ± 12,9	530,7 ± 3	401 ± 2,4	122,1 ± 4
Melatonin Tedavi Grubu	143,3 ± 2	97,6 ± 1,9	2103,6 ± 10,1	801,5 ± 2,3	267,4 ± 3,7	366,9 ± 6,9
Luzindol Grubu	125,2 ± 2,5	89,7 ± 0,9	2295,2 ± 5,4	833,1 ± 2,3	270,7 ± 2,2	406,3 ± 7

Tablo 1. Karaciğer Dokusunda Ortalama ve Standart Hata Değerleri (μmol / mg doku)(*mg/dl)

Dokuda Hekzokinaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,009	**0,406

Dokuda Pirüvat Kinaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,338	**0,009

Dokuda Glikoz -6- Fosfataz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	*0,003	*0,002

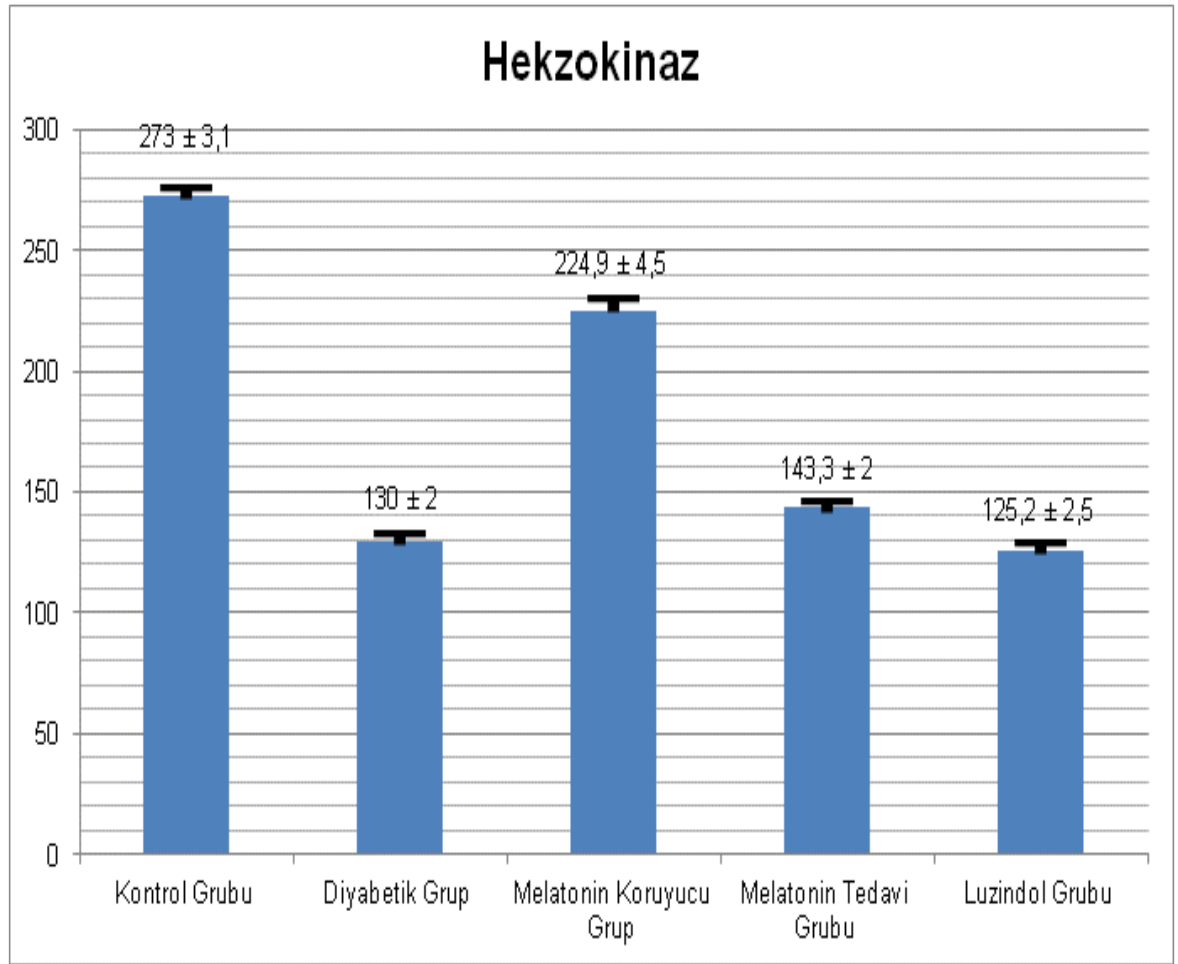
Dokuda Fruktöz - 1,6- Bifosfataz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,085	**0,015

Dokuda Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,002	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,338	**0,225

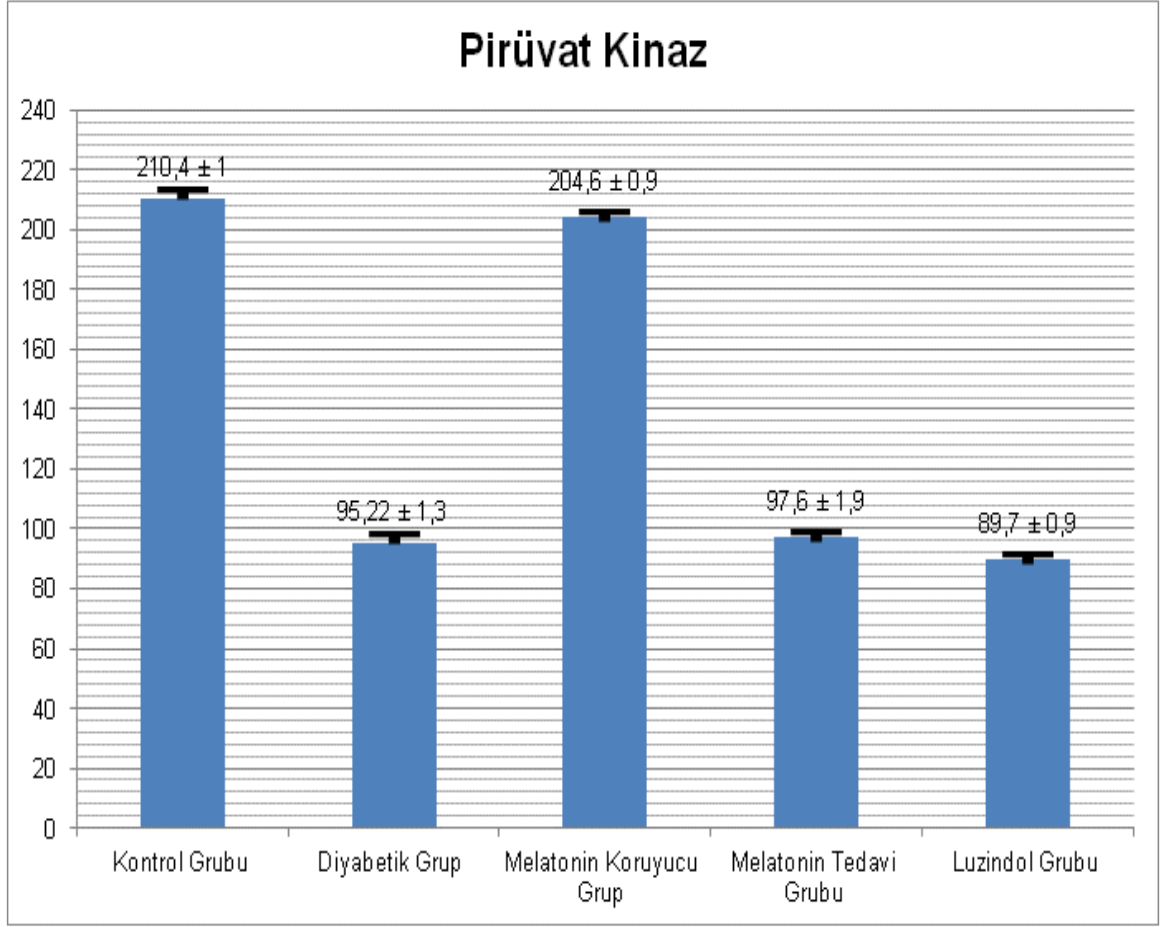
Serumda Açlık Kan Şekeri Düzeyleri				
	Diyabetik Kontrol	Melatonin Koruyucu	Melatonin Tedavi	Luzindol
Kontrol	*0,002	*0,004	*0,002	*0,002
Diyabetik Kontrol		*0,002	**0,018	**0,898

Tablo 2. Grupların birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması ve “p” değerleri

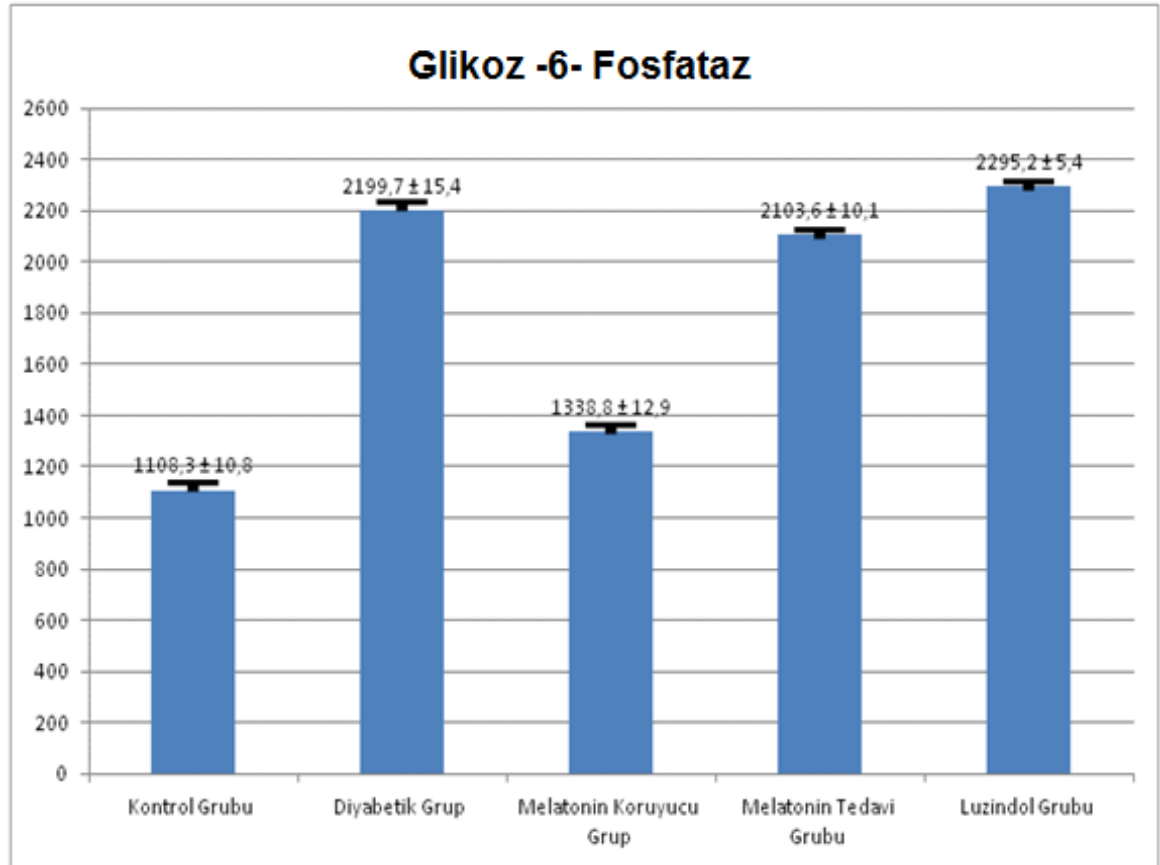
* İstatistiksel olarak anlamlılık var. ** İstatistiksel olarak anlamlılık yok.



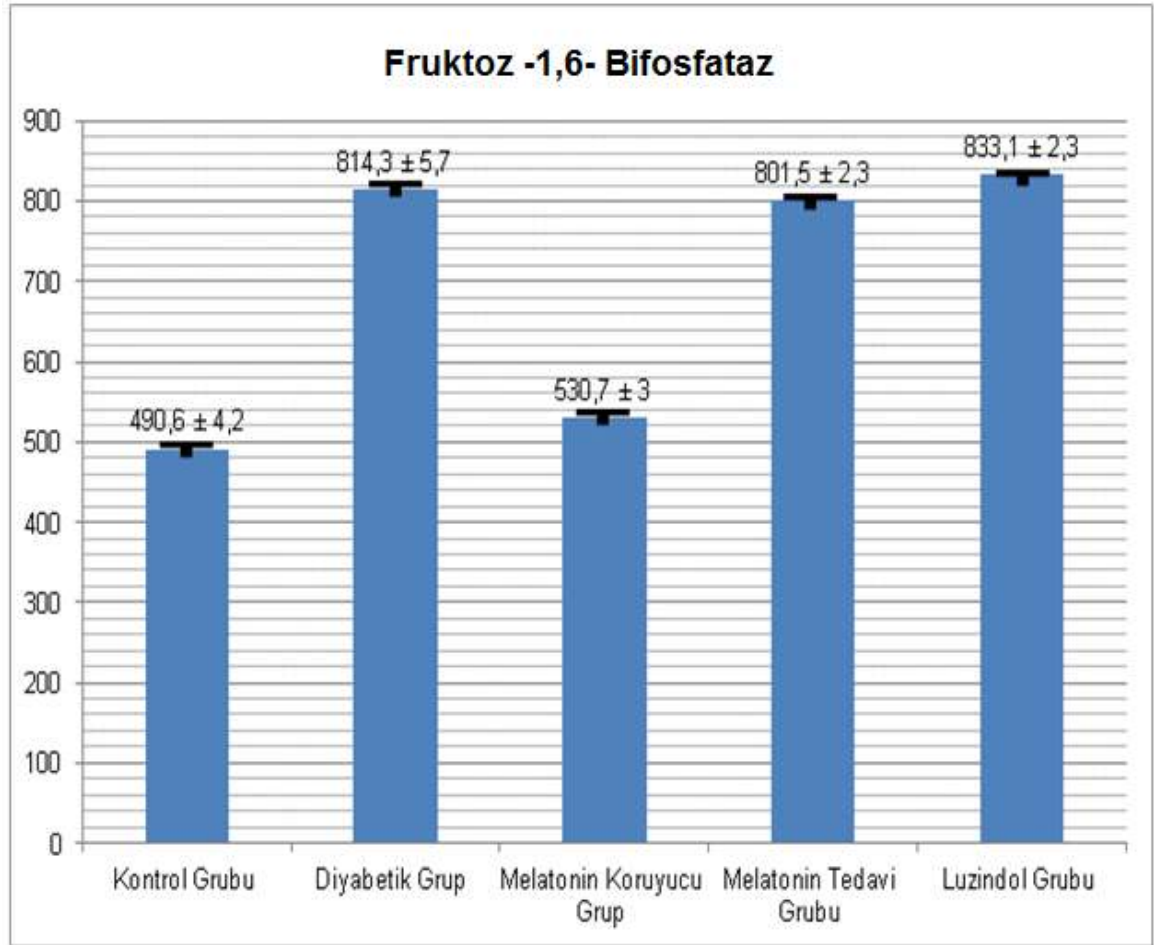
Şekil 7: Karaciğer Dokusunda Hekzokinaz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg dokü)



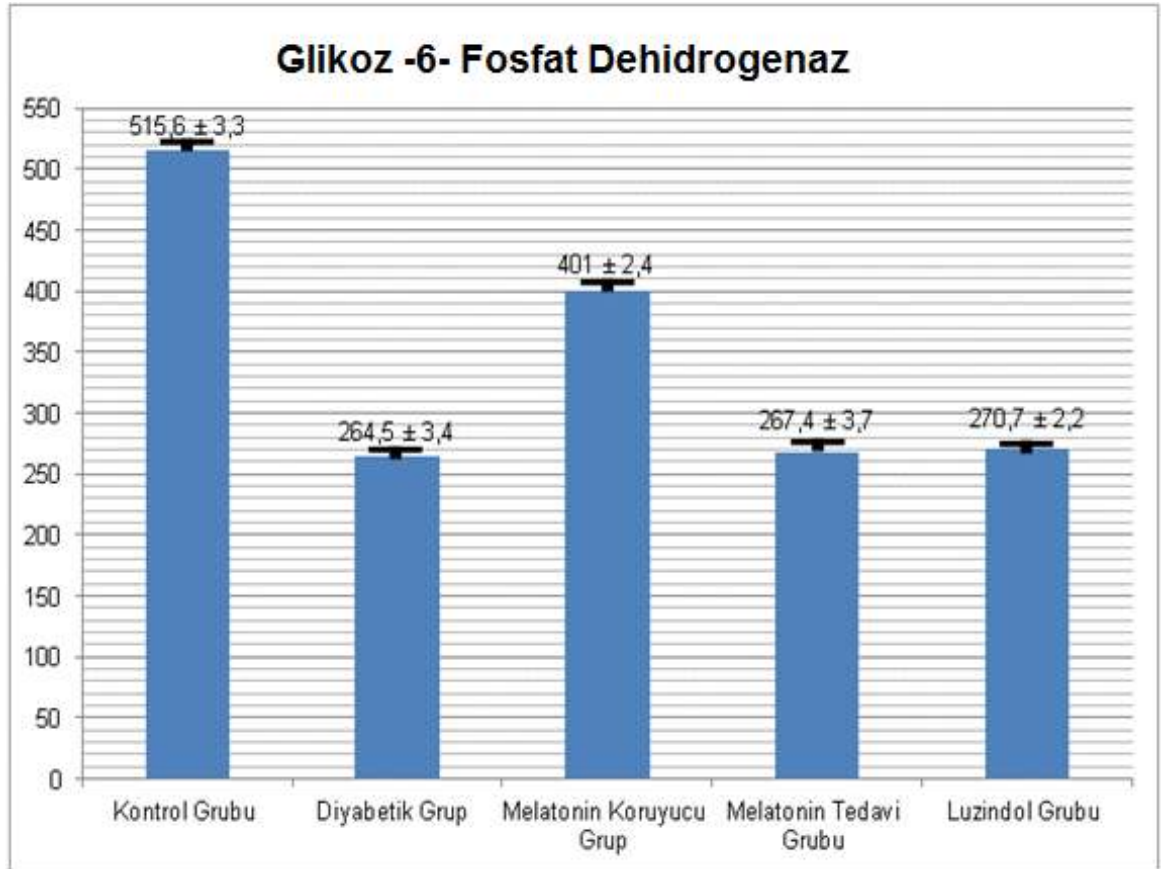
Şekil 8: Karaciğer Dokusunda Pirüvat Kinaz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg doku)



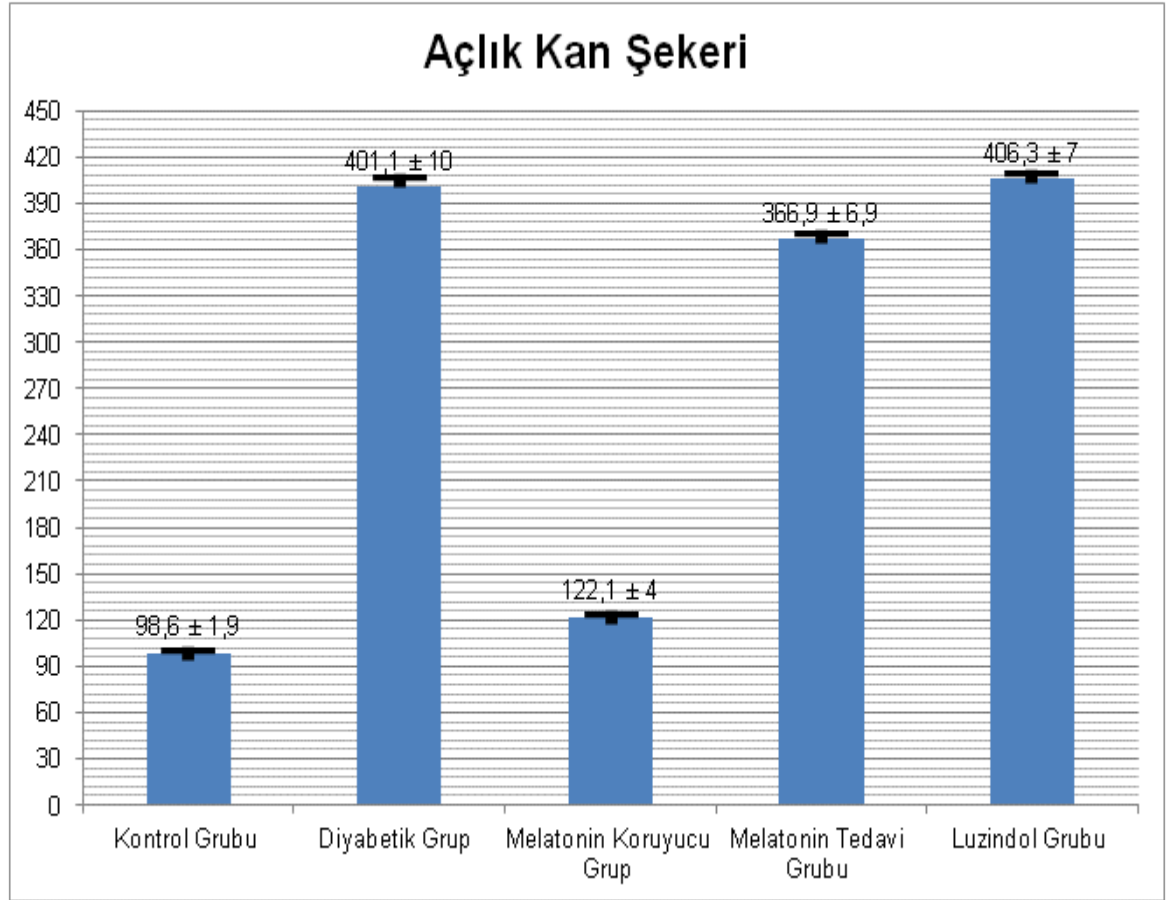
Şekil 9: Karaciğer Dokusunda Glikoz -6- Fosfataz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg dokü)



Şekil 10: Karaciğer Dokusunda Fruktoz -1,6- Bifosfataz Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg dokü)



Şekil 11: Karaciğer Dokusunda G6PDH Düzeyleri Ortalama ve Standart Hata Değerleri (µmol / mg dokü)



Şekil 12: Serumda Glikoz Düzeyleri (açlık) Ortalama ve Standart Hata Değerleri (mg / dl)

3.9. TARTIŞMA

Karaciğer, kan glikoz homeostazisinde önemli rol oynar. Glikojenez (glikozdan glikojen sentezi) yoluyla glikozun depolanması ve alımı arasındaki dengeyi sağlar. Açlık sırasında, karaciğer hem glikojenoliz yoluyla glikojeni parçalayarak glikoz üretilmesini hem de glikoneogenez yoluyla laktat, pirüvat, gliserol ve alanin gibi öncü moleküllerden glikozun yeniden sentezlenmesini sağlar. Bu enzimleri kodlayan genler, glukagon, insülin ve glikokortikoidler gibi çeşitli hormonların etkileşimiyle transkripsiyonel seviyede sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yemek sonrası bağırsak tarafından emilen glikoz karaciğer toplardamarı ile karaciğere taşınır. İnsülin, karaciğer hücreleri tarafından glikozun alınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırır. İnsülin karaciğerde glikojen sentezini (glikojenez) uyarır, fakat glikojen yıkımını (glikojenoliz) inhibe eder(11).

DM'den kaynaklanan glikoz regülasyonundaki dengesizlik kronik doku hasarı ve organ yetmezliği ile sonuçlanır(12). Diyabet ve glikoz homeostazindeki anormallikler, karaciğerde fazla glikojen birikimi, safra kesesi hastalığı, siroz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli diyabetik karaciğer hastalıklarına neden olur(11).

Melatonin, karanlıkta epifiz bezinden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur³. Melatonin lipofilik özellik gösterdiği için, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen melatonin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilir. Böylece melatonin, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir(88).

Beyin iskemi/reperfüzyon modelinde de, NOS inhibisyonuna yol açan melatoninin düzeltici etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir(116). Melatonin lipofilik özellik gösterdiği için, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen

melatonin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilir. Böylece melatonin, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir(88).

Melatonin güçlü bir radikal süpürücü olarak streptozotozinin neden olduğu diabetin yanı sıra alloksana karşı da pankreası koruyucu etki gösterir(151,152). Caerulein ile oluşturulan deneysel pankreatitte; melatonin uygulanmasının yükselmiş MDA düzeyini azaltarak; pankreası oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir(153). Yaşa bağlı olarak karaciğerde artan lipid peroksidasyonu ve NO düzeyi; melatonin veya büyüme hormonu uygulanması ile azalmaktadır(154).

Kimyasal bir karsinogen olan safrol, sıçanlara verildiğinde serbest radikal oluşumunu uyarmakta daha sonra bu radikaller çekirdekteki DNA'yı hasara uğratmaktadır. Reiter ve ark safrol ile melatonin verildiğinde bu etkinin tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir(155).

Melchiorri ve ark parakuat ile indüklenen oksidatif hasarda melatoninin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 10 mg/kg dozunda uygulanan melatoninin sıçanlarda parakuatın neden olduğu lipid peroksidasyon ürünü düzeylerini azalttığı ve ayrıca akciğerlerdeki total GSH miktarını önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir(156).

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin, SOD, GSH-Px, GSSG-Rd, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir(74,75).

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen metabolitleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikozilasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır(157-160).

Casares ve arkadaşlarının çalışmasında; iskemi reperfüzyonun neden olduğu oksidatif stres, pankreasta artmış LPO, azalmış enzimatik (CAT, SOD, GSH-Px) ve nonenzimatik (GSH) antioksidanlar ile birlikte. Melatonin tedavisi antioksidan etkisi ile serbest radikal ürünleri olan malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4HNE) azaltmış; GSH, SOD, CAT, GSH-Px gibi antioksidan dengeyi düzenlemiştir. Melatoninin iskemi-reperfüzyon uygulanmasından önce verilmesi koruyucu etkisini arttırmıştır(161).

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin, SOD, GSH-Px, GSSG-Rd, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir(74,75).

Sıçanlara, akut/kronik uygulanan melatoninin beyin dokusu Mn-SOD ve CuZn-SOD sentezini artırdığı ve bu yolla oksidatif hasara karşı beyin dokusunu koruduğu gösterilmiştir¹¹⁸; bununla birlikte; anne sıçana verilen melatoninin plasentadan geçebildiği ve fetus beyinde SOD ve GSH aktivitesini artırdığı gösterilmiştir(162).

Yapılan bir çalışmada 2 ile 22 aylık sıçanlar karşılaştırıldığında; yaşlanma ile karaciğerde NO artışı ile lipid peroksidasyonunun artışı bildirilmiştir. Melatonin veya büyüme hormonu uygulanmasının bu artışı azalttığı gösterilmiştir(154).

İskemi – reperfüzyon etkisi ile oluşturulan akut pankreatit öncesinde melatonin uygulanması ile pankreas hasarı azaltılmıştır. Melatoninin akut inflamasyonu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra melatoninin antiinflamatuvar etki gösteren interlökin 10 (IL 10) miktarını arttırdığı ve proinflamatuvar etki gösteren tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) azalttığı belirtilmiştir(163).

Deneysel nörodejenerasyon, deneysel epilepsi ve çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iske mi/reperfüzyon gibi) melatonin verilen gruplarda serbest radikal ve lipid peroksidasyon oluşumunun önemli ölçüde azaldığı ve oluşan oksidan hasarların da düzeldiği bildirilmiştir(97-101). Ayrıca melatoninin iyonize radyasyon ve güçlü egzersiz gibi oksidatif strese yol açan faktörlerin ortaya çıkardığı toksik etkileri de azalttığı ileri sürülmüştür(102).

Kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını kontroller seviyesine indirmese de, hafiflettiği bildirilmiş. Bu yüzden melatoninin, diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyebileceği veya bulguları iyileştirebileceği düşünülmektedir(108).

Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu bildiren çalışmalar diyabet komplikasyonları açısından da melatoninin önemini düşündürmektedir. Araştırmalar melatonin sekresyonunun baskılanmasının serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürdüğünü melatonin uygulamasının ise arttırdığı göstermiştir. İmmun güçlendirici etkiye sahip kemik iliği hücrelerinde yüksek miktarda melatonin saptanmıştır(111).

Pineal bezin temel hormonu olan melatoninin güçlü bir antioksidan olması, diğer antioksidanlardan farklı ve üstün özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor. Melatonin, küçük olmasından ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir(115).

Melatonin bu özellikleriyle diyabette oluşan oksijen radikallerini detoksifiye eden hepatik antioksidatif savunma sistem enzim aktivitesini yükselterek, STZ'nin neden olduğu diyabette, karaciğerin histolojik yapısını koruyabilir(116).

Diyabet böbrekte iskemi reperfüzyon yaralanmasına yatkınlığı artırır. Reaktif oksijen türleri ve karaciğer hastalıkları IR yaralanmasıyla ilişkilidir. IR hasarı, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle karaciğer hasarı yaratır. Diabetik ratlarda melatonin antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak IR sonucu oluşan karaciğer hasarını, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltmıştır(125,126).

Melatoninin Beta hücrelerini koruması ve insülin uyarımını arttırması gibi terapötik etkilerini de oksidatif stresi azaltarak ve beta hücre bütünlüğünü koruyarak gösterdiği belirtilmiştir(7). Yapılan çalışmada insülin tedavisinin STZ ile oluşturulan tip 1 diyabette biyomekanik kemik bozulması restorasyonunda başarısız olduğu belirtilmiştir(82). Akut yüzme egzersizinin diyabetik sıçanların kemik dokusunda yol açtığı lipid peroksidasyonunun melatonin uygulamasıyla önlenebileceği gösterilmiştir(131).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda, literatür bilgilerini destekler nitelikte görünmektedir. Karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzimleri kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı belirtilebilir. Bu etkisi ile karaciğer glikoz metabolizması üzerinde koruyucu etkisi olduğu söylenebilir.

3.10. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmamızdan elde edilen bulgular, Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzimlerinin miktarında bozulmalar meydana geldiğini göstermiştir.

Ekzojen Melatonin uygulanmasının karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzim düzeylerini kontrol grubu değerlerine döndürmeye yardımcı olarak karaciğer dokusunu koruduğu söylenebilir.

3.11. KAYNAKÇA

1. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., and Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*, 88, 1254-64.
2. Szkudelski T (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res* 50, 536-546.
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W, Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes, *J Am Chem Soc* 1958; 80 : 2587.
4. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI; Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. *Proc West Pharm Soc* 1998; 41 : 229-36.
5. Ferbeyre G, Lowe SW, The price of tumour suppression, *Nature* 2002; 415 : 26-7.
6. Shima T, Chun SJ, Nijima A, et Al. Melatonin suppress hyperglycemia caused by intracerebroventricular injection of 2-Deoxy- D-Glucose in rats. *Neuroscience Letters* 1997;226:119-122.
7. Yavuz O, Cam M, Bukan N, Guven A, Silan F. Protective effect of melatonin on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem* 2003;105 (3):261–266.
8. M. E. Montano, V. Molpeceres, J. L. Mauriz. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male wistar rats. *Nutr. Hosp* 2010;25 (6).
9. Gürbüz, H. (2004). Karaciğerin damar sistemi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21, 31-5.
10. Shao, J., Qiao, L., Janssen, R. C., Pagliassotti, M., and Friedman, J. E. (2005). Chronic hyperglycemia enhances PEPCK gene expression and hepatocellular glucose production via elevated liver activating protein/liver inhibitory protein ratio. *Diabetes*, 54, 976-84.
11. Levinthal, G. N., Tavill, A.S. (1999). Liver Disease and Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*, 17(2).
12. Keembiyehetty, C., Augustin, R., Carayannopoulos, M. O., Steer, S., Manolescu, A., Cheeseman, C. I., and Moley, K. H. (2006). Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol Endocrinol*, 20, 686-97.

13. MacNalty, A. (1964). History of Diabetes. *British Medical Journal*, 2, 112.
14. Hatemi, H. (1988). *Diabetes Mellitus Tanı, Klinik ve Tedavi*. İstanbul: Yüce Yayınları.
15. Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*, 23, 373-8.
16. Hatemi, H. (1996). Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1, 497-99. 51
17. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (2001).
18. Hober, D. (2010). and Sane, F., Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med*, 10, 151-60.
19. Ei Wafai, R. J., Chmaisse, H. N., Makki, R. F., and Fakhoury, H. (2011). Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 22, 273-81.
20. Park, Y., and Eisenbarth, G. S. (2001). Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. *Diabetes Metab Res Rev*, 17, 2-11.
21. Büyüköztürk, K. (2007). *İç Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
22. Haller, M. J., Atkinson, M. A., and Schatz, D. (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 52, 1553-78.
23. Hamalainen, A. M., and Knip, M. (2002). Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2, 347-53.
24. Bell, G. I., Xiang, K., Horita, S., Sanz, N., and Karam, J. H. (1987). The molecular genetics of diabetes mellitus. *Ciba Found Symp*, 130, 167-83. 52.
25. Delepine, M., Pociot, F., Habita, C., Hashimoto, L., Froguel, P., Rotter, J., Cambon-Thomsen, A., Deschamps, I., Djoulah, S., Weissenbach, J., Nerup, J., Lathrop, M., and Julier, C. (1997). Evidence of a non-MHC susceptibility locus in type I diabetes linked to HLA on chromosome 6. *Am J Hum Genet*, 60, 174-87.
26. Hitman, G. A., and Niven, M. J. (1989). Genes and diabetes mellitus. *Br Med Bull*, 45, 191-205.

27. Nolan, C. J., Damm, P., and Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 378, 169-81.
28. Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M., and Pratley, R. E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104, 787-94.
29. Leonardi, O., Mints, G., and Hussain, M. A. (2003). Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 149, 99-102.
30. Gerich, J. E. (2003). Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, 78, 447-56.
31. Smushkin, G., and Vella, A. (2010). Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13, 471-7.
32. McCarthy, M. I. (2011). The importance of global studies of the genetics of type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*, 35, 91-100.
33. Dode, M. A., and dos Santos, I. S. (2009). Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica*, 25(3), 341-59.
34. Karagiannis, T., Bekiari, E., Manolopoulos, K., Paletas, K., and Tsapas, A. (2010). Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. *Hippokratia*, 14, 151-4.
35. Serlin, D. C., and Lash, R. W. (2009). Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*, 80, 57-62. 53
36. Kaaja, R., and Ronnema, T. (2008). Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. *Rev Diabet Stud*, 5, 194-202.
37. Shin, J. A., and Yoon, K. H. (2010). The effect of parental transmission of diabetes on the development of gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*, 25, 237-8.
38. Kim, C. (2010). Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*, 2, 339-51.
39. Bloomgarden, Z. T. (2010). Gestational diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Care*, 33, e60-5.

40. Watanabe, R. M., Black, M. H., Xiang, A. H., Allayee, H., Lawrence, J. M., and Buchanan, T. A. (2007). Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(2), 134-40.
41. Velho, G., and Froguel, P. (1998). Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*, 138, 233-9.
42. Nyunt, O., Wu, J. Y., McGown, I. N., Harris, M., Huynh, T., Leong, G. M., Cowley, D. M., and Cotterill, A. M. (2009). Investigating maturity onset diabetes of the young. *Clin Biochem Rev*, 30, 67-74.
43. Ellard, S., Bellanne-Chantelot, C., and Hattersley, A. T. (2008). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*, 51, 546-53.
44. Xu, J. Y., Dan, Q. H., Chan, V., Wat, N. M., Tam, S., Tiu, S. C., Lee, K. F., Siu, S. C., Tsang, M. W., Fung, L. M., Chan, K. W., and Lam, K. S. (2005). Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young in Chinese patients. *Eur J Hum Genet*, 13, 422-7.
45. Wang, H., Hagenfeldt-Johansson, K., Otten, L. A., Gauthier, B. R., Herrera, P. L., and Wollheim, C. B. (2002). Experimental models of transcription 54 factor-associated maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 51(3), 333-42.
46. Kim, S. H., Ma, X., Weremowicz, S., Ercolino, T., Powers, C., Mlynarski, W., Bashan, K. A., Warram, J. H., Mychaleckyj, J., Rich, S. S., Krolewski, A. S., and Doria, A. (2004). Identification of a locus for maturity-onset diabetes of the young on chromosome 8p23. *Diabetes*, 53, 1375-84.
47. Henry, W. L., Jr. (1987). The complications of diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc*, 79, 677-80.
48. Olansky, L. (2004). Advances in diabetes for the millennium: chronic microvascular complications of diabetes. *MedGenMed*, 6(3), 14.
49. Müftüoğlu, E. (1990). *İç Hastalıkları*. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları
50. Yuan, S., Liu, Y., and Zhu, L. (1999). Vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26, 977-8.
51. Vinik, A. I., and Vinik, E. (2003). Prevention of the complications of diabetes. *Am J Manag Care*, 9(3), 63-80.
52. Rich, S. S. (2006). Genetics of diabetes and its complications. *J Am Soc Nephrol*, 17, 353-60.

53. Shakil, A., Church, R. J., and Rao, S. S. (2008). Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician*, 77, 1697-702.
54. Guay, A. T. (2001). Sexual dysfunction in the diabetic patient. *Int J Impot Res*, 13(5), 47-50.
55. Parisi, M. C., Giannella, D., Fernandes, T. D., Rezende, K. F., and Nery, M. (2011). Diabetic foot screening: study of a 3000 times cheaper instrument. *Clinics (Sao Paulo)*, 66, 1105-7.
56. Pendsey, S. P. (2010). Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 30, 75-9.
57. Alarcon-Aquilar FJ, Jimenz-Estrada M, Reyes Chilpa R, Gonzales Paredes B, Contreras Weber CC, Roman Ramos R (2000). Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J Ethnopharmacol*, 69, 207-215.
58. Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG (1944). Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets, *J Physiol.*, 103, 233-43.
59. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH (2000). Effects of *Averrhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 72, 69-76.
60. Öntürk H ve Özbek H (2007). Deneysel diyabet ve kan şekeri ölçümü, *Genel Tıp Dergisi*, 17(4).
61. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S (2005). Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats, *Pharmacol Rep* 57, 90-96.
62. Emre B, 1993. Pineal bez ve melatonin. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 40: 336-345.
63. Palaoğlu OS, Beşkonaklı E, 1998. Pineal bez ve yaşlanma. *Geriatrics*, 1: 13-18.
64. Brezezinski A, 1997. Melatonin in humans. *N Engl J Med.*, 336: 186-195.
65. Reiter RJ, 1991. Melatonin. The chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol.*, 79:153-158.
66. F. Özçelik, M. Erdem, A. Bolu, M. Gülsün; Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar* 2013; 5(2):179-203.
67. Boutin Ja, Delagrance P, Rettori Mc. Melatonin: moleküler pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* 2000;22:72-8036.

68. Paul P, Lahaye C, Delagrangre P, Nicolas Jp, Canet E, Boutin Ja. Characterization of 2-[125I] iodomelatonin binding sites in syrian hamster peripheral organs. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:334-340.
69. Sugden D, Chong NWS. Pharmacological identity of 2-[125I] iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. *Brain Res* 1991;539:151-154.
70. Lee P, Shiu Sy, Chow Ph. Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duct gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1995;4:212.
71. Do Carmo Buonfiglio D, Peliciari-Garcia Ra, Do Amaral Fg, Peres R, Nogueira Tc, Afeche Sc, Early-Stage retinal melatonin synthesis impairment in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7416-22.
72. Brzezinski A. Melatonin In Humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
73. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal Glanddan Salgılanan Bir Nörohormon Olan Melatoninin Etkileri. *Arsiv* 2002;11:453-470.
74. Reiter Rj, Tan Dx, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000;7 :444- 458.
75. Beyer Ce, Steketee Jd, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1265- 1272.
76. Cagnacci A. Melatonin in relation to phisiology in to adults humans. *J Pineal Res* 1996;21:200-213.
77. Vanecek J. Celluler mechanisms of melatonin action. *Phsiol Rev* 1998;78:687-721.
78. Weaver Dr, Reppert Sm. The mella melatonin reseptor gene is expressed in human supracasmatic nuclei. *Neuroreport* 1996;8:109-12.
- 79.Reiter Rj. The melatonin rhythm: both a clock and a calender. *Experientia* 1993;49:654-64
80. Sirotkin AV, Schaeffer HJ. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin. *Journal of Endocrinology* 1997;154:1-5.
81. Çam A, Erdogan FM. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56:103-112.

82. Arendt J. Mammalian pineal rhythms. *J Pineal Res* 1985;3:161-213.
83. Hardeland R, Reiter Rj, Poeggeler B, Tan Dx. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin, antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:347-357.
84. Reiter Rj, Carneiro Rc, Oh Cs. Melatonin in relation to celluler antioxidative defence mechanisms. *Horm Metab Res* 1997;29:363-372.
85. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Academic Pres, San Diego 1994;18:515-533.
86. Sies H, Stahl W. Vitamin E and C, B carotone and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1315.
87. Reiter Rj, Paredes Sd, Manchester Lc, Tan Dx. Reducing oxidative/ nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009;44:175-200.
88. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988;29:205- 229.
89. Reiter Rj. Interactions Of The Pineal Hormone Melatonin With Oxygen-Centered Free Radicals:A Brief Review. *Brazilian J Med Biol Res* 1993;26:1141-1155.
90. Sircar R. Effect of melatonin on cocaine-induced behavioral sensitization. *Brain Res* 2000;857:295-299.
91. Itzhak Y, Martin Jl, Black Md, Ali Sf. Effect of melatonin on metamphetamime- and 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine- induced dopaminergic neurotoxicity and methamphetamine-induced behavioral sensitization. *Neuropharmacology* 1998;37:781-791.
92. Drobnik J, Dabrowski R. Melatonin suppresses the pinealectomy- induced elevation of collagen content in a wound. *Cytobios* 1996;85:51-58.
93. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-Mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 2009;8:354- 360.
94. Reiter Rj, Maestroni Jm. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *J Mol Med* 1999;77:36-39.

95. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. The role of melatonin and l-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res* 1997;23:79-89.
96. Konturek Sj, Konturek Pc, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol*, 2006;57:51-66.
97. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing prooxidation. *Epilepsia* 1998;39:237-243.
98. Şener G, Şehirli AO, Satiroğlu H, Keyer-Uysal MC Yeğen B. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns* 2002;28:419-425.
99. Şener G, Tosun O, Şehirli AO, et al. Melatonin and Nacetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2003;72:2707-2718.
100. Şener G, Toklu H, Kapucu C, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg Today* 2005;35:52-59.
101. Kaçmaz A, User EY, Şehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/ reperfusioninduced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today* 35:744-750, 2005.
102. Reiter Rj. Antioxidant action of melatonin. *Adv Pharmacol* 1997;38:103.
103. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978;2:814-816.
104. Karasek M, Fraschini F. Is There a role for the pinealb gland in neoplastic growth? in: Fraschini F, Reiter RJ eds. *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*. New York, Plenum Press 1991;243-51.
105. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Sup- Endokrinolojide Diyalog* 2013; 10(1): 24-31 port *Care Cancer* 2002;10:110-116.
106. Kılçksız Sevil, Demirel Can. Oksidatif stres, radyasyona bağlı hasar ve radyokoruyucu olarak N-asetil-sistein'in potansiyel rolü. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008;23(4):200-207.

107. Jahovic N, Şener G, Tosun O, Atasoy BM, Yeğen BÇ. Melatonin ameliorates ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. *Life Sci* 2003;74:563-572.
108. Yazıcı Cevat, Köse Kader. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü melatonin. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü.Journal Of Health Sciences)* 2004;13(2):56-65.
109. Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter Rj. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *J Pineal Res* 1998;24:193-200.
110. Toglia Ju. Is migraine due to a deficiency of pineal melatonin? *Ital J Neurol Sci* 1986;7:319-23.
111. Ballı E. Melatoninin fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:380-385.
112. Sandyky R, Avastasidis Pg, Amnius Pa. Is post menopausal osteoprosis related to pineal gland functions? *Int J Neurosci* 1992;62:215.
113. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 1:104-109, 2002.
114. Krauchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Justice AW. Early evening melatonin and s-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* 1997;272:1178-1188.
115. Vijayalaxmi TCR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *Journal Of Clinical Oncology* 2002;20(10):2575- 2601.
116. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, ve ark. Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12(3)145-152.
117. Anhe Gf, Caperuto LC, Pereira DS, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 2004;90(3):559- 66.
118. Elmar Peschke. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res* 2008;44:26–40.
119. Mühlbauer E, Albrecht E, Hofmann K, Bazwinsky-Wutschke I, Peschke E. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma B-Cells (Ins-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform Mt2j. *Pineal Res.* 2011;51(3):361-72.

120. Elmar P, Ina S, Ivonne B, Liudmila L, Henning D, Eckhard M. Melatonin and type 2 diabetes – a possible link?. *J Pineal Res* 2007;42:350–358.
121. Peschke E, Hofmann K, Pönicke K, Wedekind D, Mühlbauer E. Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin–melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes. *J Pineal Res* 2012 May;52(4):389-96.
122. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32.
123. Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustündag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res* 2003;35:212–220.
124. Katarzyna Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complication. *JAOA* 2000;100(10):621-634.
125. Kilańczyk E, Bryszewska M. Effect of melatonin on antioxidant enzymes in human diabetic skin. *Fibroblastscellular & Molecular Biology Letters* 2003;8:333 – 336.
126. Fadillioglu E, Kurcer Z, Parlakpınar H, Iraz M, Gursul C. Melatonin treatment against remote organ injury induced by renal ischemia reperfusion injury in diabetes mellitus. *Arch Pharm Res*; 2008 31(6):705-712.
127. Winiarska TF, Dominika M, Jakub D, Jadwiga B. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res*. 2006;40:168–176
128. Demirel C, Kilciksiz S, Gurgul S, Erdal N, Yildiz A. n-acetylcysteine ameliorates gamma radiation-induced deterioration of bone quality in the rat femur. *J Int Med Rese* 2011;39:2393-2401.
129. Andersson Ak, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but Notminterleukin-1 β -induced damage of rodent pancreatic B-Cell. *J Pineal Res* 2001;30:157- 165.
130. Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocininduced diabetes rats. *Eur Su 360 Rg Res* 2008;40:354–360.
131. Akıl Mustafa. Effect Of Melatonin Administration On Lipid Peroxidation In The Bone Tissue Of Diabetic Rats Subjected To Acute Swimming Exercise. 11th International Sports Sciences Congress, 10 To 12 October 2010, Antalya.

132. Gulcin İ, Beydemir Ş, Hisar O, Koksall E, Reiter Russel J. Melatonin administration increases antioxidant enzymes activities and reduces lipid peroxidation in the rainbow trout (*Oncorhynchus Mykiss*, Walbaum) erythrocytes. *Turk J Vet Anim Sci* 2009;33(3):241-245.
133. Montilla P, Vargas J, Tlinez I, Mufioz Mc, Valdelvira Me, Cabrera, E. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:94-100.
134. Kornelia Ke, Dziora-Kornatowska, Karolina Szewczyk-Golec, et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic Patients *J Pineal Res* 2009;46:333–337.
135. Görgün FM, Oztürk Z, Gümüştay MK, Kökogu E. Melatonin administration affects plasma total sialic acid and lipid peroxidation levels in streptozotocin induced diabetic rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(10)Part A:695-700.
136. Vural H, Sabuncu T, Arslan So, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res* 2001;31:193 198.
137. Browning C, Beresford I, Fraser N, Giles H (March 2000). "Pharmacological characterization of human recombinant melatonin mt(1) and MT(2) receptors". *British Journal of Pharmacology* 129 (5): 877–86.
138. Pozo D, Delgado M, Fernandez SJM, Calvo JR, Gomariz RP, Martin L, Ortiz G G, Guerrero J M, 1997. Expression of Mella melatonin receptor mRNA in T and B subsets of lymphocytes from rat thymus and spleen. *FASEB J.*, 11:466-473.
139. Carrilo VA, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia MS, Reiter RJ, 2004. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance. *FASEB J.*, 18:537-539.
140. Drazen DL, Bilu D, Bilbo SD, Nelson RJ, 2001. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 280: R1476- 1482.
141. Hotchkiss AK, Nelson RJ, 2002. Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol.*, 22: 351-371.
142. Reppert SM, 1997. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein coupled receptors. *J Biol Rhythms.*, 12: 528-531.

143. Demas GE, Klein SL, Nelson RJ, 1996. Reproductive and immune responses to photoperiod and melatonin are linked in *Peromyscus* subspecies. *J Comp Physiol A.*, 179: 819-825.
144. Prendergast BJ, Yellon SM, Tran LT, Nelson RJ, 2001. Photoperiod modulates the inhibitory effect of in vitro melatonin on lymphocyte proliferation in female Siberian hamsters. *J Biol Rhythms.*, 16: 224-233.
145. Yu Q, Miller SC, Osmond DG, 2000. Melatonin inhibits apoptosis during early B cell development in mouse bone marrow. *J Pineal Res.*, 29: 86-93.
146. Persengiev S, Patchev V, Velev B, 1991. Melatonin effects on thymus steroid receptors in the course of primary antibody responses: significance of circulating glucocorticoid levels. *Int J Biochem.*, 23: 1487-1489.
147. Maestroni GJ, 1993. The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.*, 14: 1-10.
148. Tansu Ası(1999), Tablolarla Biyokimya Cilt II, 133-173.
149. Mustafa ALTINIŞIK, Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 11(1) : 51 – 59.
150. P.C. Champe, R.A. Harvey (1997), Lippincott's Illustrated reviews Biochemistry, Lippincott Company 111-189.
151. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J et al. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulinproducing cells. *Diabetes* 1997; 46 :1733– 1742.
152. Ebelt H, Peschke D, Bromme HJ, Morke W, Blume R, Peschke E. Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J. Pineal Res* 2000; 28 : 65–72.
153. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Batçioğlu K, Selimoğlu MA; Antioksidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein induced pancreatitis and associated liver injury in rats; *World J Gastroenterol* 2006; 12 : 259-264.
154. Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF, Borrás C, Vara E, Ariznavarreta C. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108(3-5) : 318-26.
155. Reiter J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16 : 383-415.
156. Melchiorri D, Reiter RJ, Attia AM, Hara M, et al.: Potent protective effect of melatonin on in vivo paraquat-induced oxidative damage in rats, *Life Sci*, 1994; 56 : 83-89.

157. Baynes JW, Thorpe SR Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48(1) : 1-9. 86
158. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase activity in alloxan-induced diabetic rat hepatocytes. *Diabetes Res and Clin Prac* 1994; 22(2-3) : 95-98.
159. Altan N, Ongun CÖ, Elmalı E, Kılıç N, Yavuz Ö., Sancak B, Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione and Glutathione peroxidase activity in Alloxan Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Gen Pharma* 1994; 25(5) : 875-87.
160. Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochem Pharma* 1993; 45(3) : 539-542.
161. Casares FCM, Javier FJP, Collado BJA, Munoz-Castaneda JR, Cruz ROA, Montilla ITP, Pera C, and Muntane J; Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas, *J. Pineal Res.* 2006; 40 : 195–203.
162. Thomas L, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. The role of melatonin in the human fetus (review). *Int J Mol Med.* 1998; 1 : 539-543.
163. Jaworek J, Leja-Szpak A, Bonior J et al. Protective effect of melatonin and its precursor L-tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation or ischemia/reperfusion *J Pineal Res* 2003; 34 : 40-52.

3.12. EKLER

3.12.1. Etik Kurul Raporu

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)



ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ
10.09.2013	10	Prof. Dr. Mehmet AYBAK

KARAR

“Streptozotosin ile oluşturulan Deneysel Diyabette Melatonin’in olası Koruyucu Etkisinin Araştırılması” konulu 2013/46 protokol numaralı araştırma projesi Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN
Vet. Fak. Histoloji ve Embriyoloji AD
(BAŞKAN V.)

Doç. Dr. Abdurrahman ABAKAY
Tıp Fak. Göğüs Hast. AD
(Raportör)

Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT
Tıp Fak. Fizyoloji ABD
(ÜYE)

Yrd. Doç. Arzum Güler DOĞRU
Diş Hek Fak. Periyodontoloji AD
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Tahir BAYRIL
Veteriner Fak. Zootehni AD
(ÜYE)

Av. Süleyman DAZ
(ÜYE)

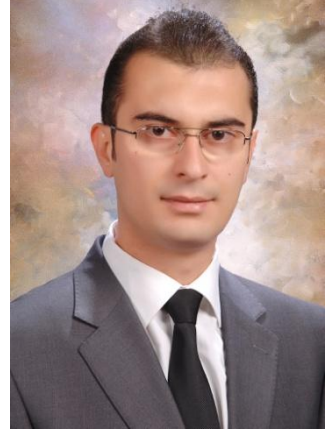
Mehmet Yavuz KAHRAMAN
(ÜYE)

3.13. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hakan

Soyadı: YÜZÜAK

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 05.11.1982

**Eğitim Bilgileri:**

**2011-2014 Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı
(Tıp Fakültesi) Doktora Eğitimi**

**2006-2008 Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı
(Tıp Fakültesi) Yüksek Lisans Eğitimi**

**2001-2006 Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü
Lisans Eğitimi**

Yabancı Dili: İngilizce